

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 156

TRAITEMENT
DE LA
BLENNORRAGIE MASCULINE
PAR LES COMPOSÉS SULFAMIDÉS

(Étude des résultats obtenus à la Clinique dermatologique de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 28 juillet 1939

PAR

Charles-Albert-Alphonse BERMOND

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à MONACO (Principauté), le 14 octobre 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur	Président.
		BONNIN, professeur	Juges
		PIECHAUD, agrégé	
		DERVILLÉE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6. Place Saint-Christoly

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 156

TRAITEMENT
DE LA
BLENNORRAGIE MASCULINE
PAR LES COMPOSÉS SULFAMIDÉS

(Étude des résultats obtenus à la Clinique dermatologique de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 28 juillet 1939

PAR

Charles-Albert-Alphonse BERMOND

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à MONACO (Principauté), le 14 octobre 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur	} <i>Président.</i>	
		BONNIN, professeur		} <i>Juges</i>
		PIÉCHAUD, agrégé		
		DERVILLÉE, agrégé		

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6. Place Saint-Christoly

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOËUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMEN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).



AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
Physiologie	N.	id.	MASSÉ.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	DARGET.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	N.
id.	DE GRAILLY.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	FONTAN.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPOUS.
id.	DERVILLEE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	N.	Physique médicale	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut. que	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Pauciculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

Avec toute mon affection.

A MA FIANCÉE

A MES FRÈRES

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEPRECCQ
Chef de Clinique dermatologique à la Faculté de Médecine.

Qui nous guida dans l'élaboration de
notre thèse. En reconnaissance des pré-
cieux conseils qu'il nous a prodigués.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre.*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETGES

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Chirurgien des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Officier de l'Instruction publique.*

Notre trop court passage dans votre service nous a permis d'apprécier la clarté et la précision de votre enseignement.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail. Son élaboration nous a été facilitée par vos conseils et par les documents que vous avez eu l'obligeance de nous fournir.

De tout cela, nous ne saurions jamais trop vous remercier.

TRAITEMENT

DE LA

BLENNORRAGIE MASCULINE

PAR LES COMPOSÉS SULFAMIDÉS

INTRODUCTION

La fréquence et la facile dissémination de la blennorragie, ses complications nombreuses, parfois graves chez l'homme, si redoutables chez la femme, souvent lointaines, doivent la faire considérer comme une véritable maladie en même temps qu'un fléau social.

Mais jusqu'à présent les méthodes de traitement nécessitaient, d'une part, une compétence spéciale, une instrumentation importante; d'autre part une assiduité longue et souvent gênante. De nombreux expérimentateurs avaient vainement cherché une thérapeutique simple, efficace et rapide.

Depuis deux ans à peine, l'utilisation des composés sulfamidés a paru résoudre le problème. Leur étude clinique et expérimentale a déjà donné lieu à de nombreux travaux, depuis que M. Herrold, puis MM. Dees et Colston, en Amérique, M. P. Durel et autres, en France, ont montré l'efficacité de ces produits nouveaux dans le traitement de la blennorragie. L'enthousiasme — l'engouement même — habituel qui se manifeste à l'occasion des nouvelles médications, entraîna l'utilisation de ces corps sur une trop vaste échelle,

dans les cas les plus variés, comme s'il s'agissait d'une médication anodine. Et bientôt apparurent des accidents parfois graves, plus souvent légers. On accusa les sulfamides de n'être que des « anesthésiques microbiens », et les critiques se multiplièrent. Des échecs, plusieurs cas de mort, furent relatés. La sulfamidothérapie fit alors l'objet de nombreuses communications, les unes enthousiastes, les autres pessimistes.

En médecine, plus encore qu'ailleurs, il importe de se garder de la mode et des extrêmes. L'étude clinique doit juger en dernier ressort. Les résultats observés dans le service de notre Maître le P^r Petges, et qui constituent la partie originale de ce travail, nous permettront de tirer des conclusions raisonnables.

Nous ne reviendrons pas sur l'étude chimique des différents dérivés phénoliques à fonction sulfamide, sulfone ou sulfoxyde. Ce chapitre a déjà été traité à différentes reprises, en particulier dans la thèse du Docteur Cambassédès (Lyon, 1938).

Après un aperçu historique de la chimiothérapie antigonococcique, nous tenterons, dans la première partie, une revue générale de la question : mode d'action des sulfamidés, résultats obtenus par les différents auteurs. La deuxième partie sera consacrée à l'étude des accidents, leur classification et leur prophylaxie. La troisième partie sera réservée aux résultats obtenus dans le service de Clinique dermatologique et à leur étude critique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

On peut diviser l'histoire du traitement chimique de la blennorrhagie en deux grandes périodes :

1° Une première période, qui s'étend de la naissance de la chimiothérapie antibactérienne à la découverte des composés de la sulfamide et qui est marquée par de nombreux essais de traitement chimique de la blennorrhagie, souvent décevants;

2° Une période plus encourageante, caractérisée par l'utilisation des dérivés sulfamidés dans le traitement des gonococcies. C'est cette dernière qui nous retiendra le plus longtemps.

I. — *Avant l'utilisation des dérivés sulfamidés.*

C'est en 1904, à la suite des remarquables découvertes d'Erlich, montrant l'activité de certaines matières colorantes (trypanorouge) dans le traitement des trypanosomiasés, que la chimiothérapie a réellement pris naissance pour acquérir toute l'ampleur qu'elle possède aujourd'hui. Mais alors que les succès dans la lutte antiparasitaire allaient sans cesse croissant, les essais de chimiothérapie anti-infectieuse ne donnaient que des résultats incertains et peu encourageants.

On expérimenta successivement des essences, des substances minérales, avant d'arriver beaucoup plus tard aux matières colorantes.

C'est en 1912 que MM. Janet, Duhot, Lévy Bing, utilisent les premiers les substances chimiques dans le traitement de la blennorrhagie. Ils préconisent l'emploi du néosalvarsan, puis M. Duhot enregistre quelques succès avec le 914.

Le P^r Cajo obtint quelques bons résultats avec le méthylphénol-sérum, mélange de sérum riche en protéines et globulines et de bleu de méthylène. Par la suite, on expérimente successivement les sels mercuriels (énésol, sublimé), les sels d'argent (collargol), l'hexaméthylène tétramine en solution à 40 p. 100.

Mais c'est par l'emploi des matières colorantes que la chimiothérapie antigonococcique enregistre alors ses plus beaux succès. En 1920, M. Bruck utilise le premier dans la gonococcie les sels d'acridine. Le 2 juin 1923, MM. Jausion et Diot publient 67 cas traités par les dérivés de l'acridine, avec 37 guérisons. Les résultats s'améliorent encore par la suite (MM. Jausion, Barbellion, Morvan). De tous ces sels d'acridine, la gonacrine est certainement le plus utilisé en France, soit isolée, soit associée à d'autres composés chimiques, tels que le bleu de méthylène et pyridine (MM. Jausion, Pecker et Lenègre), soit associée à de grands lavages. Les travaux de M. Jausion sur la gonacrine et ses effets antigonococciques conservent une valeur indéniable; par cette méthode, il a obtenu des résultats favorables dans de nombreux cas et a eu le mérite d'avoir attiré l'attention sur la chimiothérapie antigonococcique et établi sa valeur.

En 1929, après de longues recherches à l'Institut d'urologie de Baltimore, M. Young préconise l'emploi du mercurochrome 220, en injections intraveineuses de 10 à 20 cm³ d'une solution à 1 p. 100. M. Motz préfère les injections intra-urétrales, et il obtient des résultats un peu meilleurs que ceux acquis avec les injections de permanganate.

Malgré ces nombreux efforts, la chimiothérapie n'avait pas

donné jusqu'alors les résultats qu'on attendait d'elle. Elle avait bien suscité quelques enthousiasmes, mais ils furent rapidement éteints par l'inconstance des guérisons, la fréquence des accidents.

II. — *La sulfamidothérapie.*

Cependant les chercheurs ne restent pas inactifs. Avec l'utilisation des colorants azoïques, la chimiothérapie semble s'orienter dans une voie nouvelle. En 1932, M. Mietzsch et Klarer, dans les laboratoires de l'I. G. Farben, font la synthèse de nouvelles matières colorantes particulièrement actives : le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. C'était la naissance de la sulfamidothérapie. En février 1933, un médecin allemand, M. Gérard Domagk, montra l'action préventive et curative remarquable du sulfamido-chrysoïdine, dans le cas d'infection streptococcique de souris. Ces expériences furent reprises en juin 1933, par MM. Levaditi et Vaisman. Mais, dès novembre 1933, M. et Mme Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet montrent que seul le noyau para-amino-phényl-sulfamide est actif dans le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. La qualité de la substance colorante ne jouerait aucun rôle.

Pour le gonocoque, les auteurs se heurtèrent à de grosses difficultés, en particulier celle d'obtenir au laboratoire une infection gonococcique virulente d'évolution constante. On s'adressa alors à la clinique. En 1936, M. Linser publie ses résultats dans le traitement des gonococcies par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine; l'écoulement ne cesse qu'après quatre semaines de traitement, et la disparition des germes est moins rapide que par le traitement local.

Avec le para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F, les résultats obtenus sont plus encourageants, comme le prouvent les communications de M. Herrold (13 avril 1937), de M. Reuter (6 mai 1937). Cet auteur a obtenu 37 cas de guérison sur 40 cas aigus et 53 guérisons sur 60 cas chroniques. Presque

simultanément (29 mai 1937), MM. Dees et Colston obtiennent, avec le 1162 F, employé seul, 40 cas de guérison sur 47 cas traités en 13 jours. Ces résultats créent un grand enthousiasme, surtout en Amérique du Nord, où l'utilisation des sulfamides nécessite actuellement des quantités énormes de produit, dans l'ordre de plusieurs tonnes par an. Les communications se succèdent. En Angleterre, dès juillet 1937, M. Hanschell publie ses travaux; puis ce sont ceux de M. Crean (16 octobre 1937), de M. Whitby (30 oct. 1937). En France, dès le mois d'août 1937, M. P. Durel reconnaît l'action du para-amino-phényl-sulfamide. Puis MM. R. Benda et Palazzoli (28 oct. 1937) montrent l'efficacité de ce nouveau traitement. MM. Levaditi et Vaisman font de longues recherches expérimentales. On expérimente bientôt le 1162 F dans tous les pays, en Allemagne (MM. O. Grütz, H. Felke), en Angleterre (MM. A. J. Cokkinis, R. Roper, D. Erskine, A. G. Johnson), au Canada (M. Orr), en Belgique (M. Tant).

Malgré les résultats remarquables obtenus en clinique, il se fit bientôt une réaction, peut-être excessive, due à l'observation de phénomènes d'intoxication parfois graves. De là la recherche de corps moins toxiques et aussi actifs, et la naissance de toute une série de dérivés nouveaux. Au mois de juin, M. et Mme Tréhouel, Nitti et Bovet présentèrent à l'Académie des Sciences un corps nouveau : le di (p. acétyl-amino-phényl) sulfone ou 1399 F. Ce corps fut expérimenté en clinique par MM. Heitz-Boyer, Nitti et Tréhouel, qui publièrent leurs résultats en novembre 1937, puis par MM. Palazzoli et Bovet (janv. 1938). A la même époque MM. O. Grütz et H. Felke, en Allemagne, étudient cliniquement le DB 90. Puis, en moins d'un an, on préconisa successivement le 40 RP (MM. Durel, Jausion), les corps 63, 100, 110, 113 de Girard (MM. Levaditi, Girard, Vaisman), le 109 M (M. Grollet). Depuis l'an dernier, la chimiothérapie de la blennorrhagie s'est encore enrichie de nouveaux corps de synthèse : le para-amino-phényl-sulfamido-pyridine ou 693, introduit en France par M. Durel, le phényl-butyl-sulfamide ou 244 M, l'alu-tri-

para-amino-phényl-sulfamide ou 237 M, l'alu-tri-amino-phényl-sulfamido-pyridine ou 402 M, étudiés par MM. Milian, L. Perin. De nouveaux corps sont en cours d'expérimentation, le 146 RP ou sulfamido-thiazol, voisin du 693, et le para-amino-phényl-sulfamido-acétyl-amide (MM. Durel, Cuilleret, Barbellion).

Le 21 mars 1938 et le 8 mars 1939 à Paris, au ministère de la Santé publique, se sont tenues la 2^e et la 3^e conférences françaises de la blennorragie, spécialement consacrées à la chimiothérapie, dont les résultats sont aussi encourageants du point de vue du traitement individuel que du point de vue social. De nombreuses communications ont été faites dans les sociétés savantes, en particulier à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, récemment encore, en avril 1939, à sa filiale lyonnaise.

CHAPITRE II

MODE D'ACTION DES DERIVES SULFAMIDES

Avant d'étudier par quel mécanisme les composés benzéniques sulfurés agissent dans les infections bactériennes, il nous paraît intéressant de rappeler leur mode d'absorption et d'élimination.

La voie buccale paraît être la meilleure façon d'administrer le médicament, cependant nous montrerons dans le chapitre suivant quels avantages on peut obtenir de l'administration du sulfamide par voie parentérale.

La résorption du produit s'opérerait uniquement par les segments supérieurs de l'intestin grêle (M. Hüllstrung). Le gros intestin ne participerait pas à ce processus. Cette absorption intestinale est très rapide, puisque M. Felke a pu retrouver 1, 2 à 6 milligrammes de dérivé sulfamidé dans le sérum de sujets ayant absorbé une heure avant du DB 90. Elle est plus rapide si l'on fait prendre du bicarbonate de soude en même temps que le sulfamide; plus lente si le produit est donné avec de l'acide chlorhydrique (MM. Fernet et Durel). Donné par voie intramusculaire, le maximum de concentration dans le sang est obtenu aux environs de la 4^e heure; ce taux varie dans une faible mesure d'un sujet à l'autre (MM. Fernet et Durel) et selon la voie utilisée. Si l'on dose du 693 selon la posologie I de M. Durel (3 grammes les 2 premiers jours, 2 grammes les 2 jours suivants, 1 gramme pendant 2 jours, et 0 g. 50 les 2 derniers jours), on obtient pendant les 6 premiers jours un niveau de concentration à peu près constant dans le sang. Ce niveau s'élève

si on ne diminue pas les doses dès le 3^e jour. Après le 6^e jour, la courbe descend à peu près à zéro.

Le sulfamide est éliminé en presque totalité par les urines (jusqu'à 90 p. 100, en 2 ou 3 jours), où on le retrouve soit sous la forme libre inchangée (33 p. 100 environ de la quantité éliminée), soit sous forme de dérivés bloqués (environ 77 p. 100), sous certaines conditions à l'état de p. amino-phényl-sulfamide. Cette élimination se fait assez rapidement. L'amine libre apparaît dans les urines une heure après l'absorption de la première dose; vers la vingtième heure, 20 p. 100 de la dose administrée se retrouvent dans l'urine. Cependant, la différence des voies d'introduction et la diversité des malades sont susceptibles d'entraîner des variations dans les vitesses d'élimination des produits. C'est ainsi que M. Gaté a observé une élimination massive chez les malades résistants où le 693 est insuffisant. Après traitement normal par voie buccale, le produit disparaît du sang en 48 à 72 heures. Cette étude montre la nécessité de donner des doses assez fortes au début pour obtenir un taux de concentration suffisant, que l'on entretiendra par des doses moins fortes, et l'utilité d'administrer le médicament par doses fractionnées dans la journée, pour que l'imprégnation soit continue.

MODE D'ACTION.

Presque toutes les recherches sur le mode d'action des dérivés sulfamidés ont été faites avec des streptocoques, vu la difficulté de reproduire chez l'animal des infections gonococciques urétrales ou autres, ressemblant tout à fait à la gonococcie humaine. Les différentes hypothèses émises à ce sujet, auparavant diamétralement opposées, tendent chaque jour à se confondre davantage.

Depuis longtemps déjà, de nombreux auteurs (MM. Domagk, Colebrook, Levaditi et Vaisman, etc.) ont constaté le peu d'activité des colorants azoïques *in vitro*, contrastant avec leur action surprenante *in vivo*. L'organisme paraît jouer un rôle primordial dans cette lutte entre le microbe et le

corps chimique. C'est sur ce rôle que les auteurs ne sont pas d'accord.

Pour MM. Levaditi et Vaisman, les médicaments sulfurés agiraient en stimulant les moyens défensifs de l'organisme. Sous l'influence de ces produits, l'organisme produirait lui-même des substances qui lui sont propres, telles que des lysines, des opsonines, des précipitines, etc. Mais à côté de cette action sur l'organisme, les composés azoïques agiraient également sur les microbes, de façon directe, en neutralisant ou en empêchant la formation de leucocydines et des hémolysines microbiennes et en s'opposant à l'encapsulation défensive du microbe. Les dérivés sulfamidés auraient donc une triple action :

- 1° ils accroissent le « potentiel défensif » de l'organisme;
- 2° ils s'opposent à l'encapsulation du microbe;
- 3° ils neutralisent les toxines que celui-ci élabore.

MM. H. Welch, J. A. Wentworth et Friend Lee Mickle ont étudié l'action des sulfamides sur l'index opsonique chez l'homme et chez l'animal; ils ont trouvé une augmentation notable de l'action opsono-phagocytaire; pour ces auteurs, les dérivés sulfamidés agiraient en stimulant le mécanisme de défense au moyen d'une production d'opsonines spécifiques. MM. Albeaux, Fernet et Tiffeneau ont pu, dans 2 cas de pleurésie purulente à streptocoques, traitées par les sulfamides, mettre en évidence, au cours de ponctions répétées, un processus cytophagique considérable et progressif.

Tout récemment, M. Domagk vient de formuler ses conclusions sur la façon dont agissent les sulfamides. Elles sont conformes aux idées déjà émises par MM. Tréfouel, Nitti et Bovet, mais elles diffèrent légèrement de celles émises par M. Levaditi. Il ne s'agirait pas d'une excitation non spécifique du système réticulo-endothélial, mais d'une attaque spécifique dirigée contre l'agent pathogène. Cette action peut se faire de deux façons :

1° Une action bactéricide, en tuant le germe pathogène;

2° Une action bactériostatique en diminuant la vitalité du germe. Ce ralentissement de la vitesse de croissance et cette augmentation de susceptibilité aux agents externes, rendent les microbes, particulièrement vulnérables et plus facilement phagocytables, sans pour cela qu'il soit nécessaire que l'organisme fournisse un plus grand nombre de leucocytes, ou exalte leur pouvoir phagocytaire.

Plusieurs auteurs (MM. Buttle, Osgood, Long et Bliss, Gay) ont d'ailleurs montré que l'action du 1162 F ne s'exerce qu'après un certain temps de latence, nécessaire à la mise en œuvre des moyens de défense de l'organisme.

En conclusion, l'organisme reste toujours un facteur important dans la lutte contre l'agent pathogène et ses toxines. La guérison apparaît ainsi comme un processus de guérison naturelle.

ELÉMENT ACTIF.

L'étude de l'activité des colorants azoïques a amené les auteurs à rechercher quelle était la partie vraiment active de ces corps complexes. Ces travaux ont abouti à des conceptions différentes, que nous allons essayer de schématiser.

Pour M. et Mme Tréfouel, Nitti et Bovet, il existerait dans la sulfamido-chrysoïdine deux noyaux bien différents : un actif, c'est le p. amino-phényl-sulfamide; un inactif, le tri-amino 1-2-4 benzène. Le p. amino-phényl-sulfamide aurait une action supérieure à celle de l'azoïque lui-même. Cette action a été mise en évidence, *in vitro*, pour la première fois, par les travaux de MM. Tréfouel, Nitti et Bovet, puis par ceux de MM. Colebrook, Buttle et O'Meara, Long et Bliss. On peut d'ailleurs retrouver ce noyau à l'état isolé dans le sang de sujets traités par la sulfamido-chrysoïdine ou par des dérivés azoïques voisins. Cette scission se ferait dans l'organisme par réduction de la sulfamido-chrysoïdine.

Pour d'autres auteurs, l'action thérapeutique ne serait pas directement exercée par le p. amino-phényl-sulfamide ou 1162 F, mais par un produit de transformation de la molé-

cule. Pour M. Mayer, le produit agissant directement sur les germes résulterait d'une oxydation du 1162 F, donnant un corps beaucoup plus actif, c'est le para-hydroxylamino-phényl-sulfamide, terme ultime de la transformation. Pour M. Levaditi, les germes seraient directement attaqués par un principe actif X, résultant d'une transformation du 1162 F, subie dans le tissu sous-cutané, l'intestin ou les divers organes.

MODE D'ACTION DANS LA BLENNORRAGIE.

La majeure partie des sulfamides s'éliminant par l'urine, on peut se demander si ce n'est pas par cette voie que se fait la stérilisation. M. Kenny a pu montrer l'action bactériostatique importante des urines des malades traités par le 1162 F. Mais alors comment expliquer les guérisons obtenues dans les cas de blennorragie chez la femme et dans les cas de rhumatisme gonococcique, ainsi que dans les autres infections ?

Il semble plus vraisemblable d'admettre que ces médicaments agissent par voie sanguine, peut-être par voie sanguine et urinaire associées. M. Gay a pu noter les propriétés bactériostatiques du sang de lapin défibriné et de son sérum, après avoir administré à cet animal du 1162 F.

Il est possible que les sulfamides s'éliminant par les glandes génitales de l'urètre postérieur (MM. Farel et Youmann) puissent avoir, au cours de cette élimination, une action directe sur les gonocoques, qui se trouvent logés dans le fond des glandes.

CHAPITRE III

RESULTATS CLINIQUES

Nous allons envisager les résultats obtenus dans la hémorragie avec quelques dérivés benzéniques soufrés, les plus utilisés en France, en particulier par :

1° *Les sulfamides :*

- le p.-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F;
- le benzyl-amino-phényl-sulfamide ou 46 R P;
- le p. (γ phényl - propyl - amino) phényl - sulfamide- α γ disulfonate de sodium ou 40 R P;
- le p. (amino-méthylène-sulfonate de sodium)-phényl-sulfamide ou 109 M;
- le 4 (amino-phényl-sulfamido)-phényl-diméthyl-sulfamide ou D B 90;
- le (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine ou 693.

2° *Les sulfoxydes :*

- le 4 nitro-4' amino-diphényl-sulfoxyde ou 62 Girard.

3° *Les sulfones :*

- le di (p.-acétyl-amino-phényl) sulfone ou 1399 F.

Nous ne faisons que signaler 2 nouveaux corps, récemment sortis du laboratoire (fin 1938 et début 1939), que la clinique expérimente à peine depuis quelques mois : le 146 R P, de formule voisine à celle du 693, et l'albucid ou p.-amino-phényl-sulfamido-acétylamide. Ils ne paraissent pas présen-

ter les quelques inconvénients signalés dans l'emploi du 693, au point de vue de la tolérance (MM. J. Pellerat et J. Peissel, Cuilleret), mais ils seraient d'une activité moins grande (M. Durel).

Para-amino-phényl-sulfamide, ou 1162 F.

Posologie. — Il a été employé tantôt seul, tantôt associé à un traitement local.

A. TRAITEMENT PAR LE SULFAMIDE SEUL. — La plupart des auteurs se sont basés sur la posologie conseillée par MM. Deès et Colston ;

- 4 g. 80 par jour, les 2 premiers jours.
- 3 g. 80 par jour, les 3^e, 4^e et 5^e jours;
- 2 g. 40 par jour, pendant les 4 à 8 jours suivants.

Ces auteurs, dans leurs premières statistiques, obtinrent 100 p. 100 de succès, la plupart en moins de 8 jours. Dans quelques cas, ils durent recommencer une seconde série pour obtenir la guérison. Aucune complication blennorrhagique n'apparut au cours du traitement.

M. Herrold, avec des doses moins fortes (2 g. 70 par jour) obtint des résultats moins favorables.

En France, M. P. Durel préconise la posologie suivante : 4 grammes pendant la 1^{re} semaine; 3 grammes, la 2^e semaine, et ajoute parfois, après 4 jours de repos, 2 à 3 grammes pendant 7 à 10 jours. Il obtint avec ces doses 85 p. 100 de succès, dont 66 guérisons en moins de 20 jours, sur 100 cas d'urétrites aiguës traitées. Ses résultats sont un peu meilleurs dans les urétrites chroniques (90 p. 100 de succès).

MM. Palazzoli et Bovet considèrent que le pourcentage des guérisons est réduit à 50 p. 100 pour des doses inférieures à 3 grammes par jour.

B. TRAITEMENT PAR LE SULFAMIDE ASSOCIÉ. — Beaucoup de praticiens, dans le but d'éviter les accidents possibles, dus à

l'administration de trop fortes doses de sulfamides, ont conseillé l'adjonction de soins locaux à la chimiothérapie, ce qui permettrait de diminuer les doses de 1162 F. Ce traitement local sera soit le grand lavage de M. Janet au permanganate de potasse, en solution à 1/4.000 (MM. Cokkinis, Erskine, Durel, Palazzoli et Bovet, etc.), soit l'injection à la seringue d'un sel d'argent en solution (vitargyl, argyrol à 5 p. 100, protargol à 1/2.000), soit la thermothérapie, les ondes courtes (MM. Ballenger, Dreyfus). Certains expérimentateurs ont conseillé l'association de la chimiothérapie et de la vaccinothérapie antigonococcique (M. Cokkinis).

En associant les grands lavages à la sulfamidothérapie, M. Durel emploie des doses de 3 grammes, puis 2 grammes par jour. Il a ainsi obtenu dans 80 p. 100 des cas la guérison en 13 jours. MM. Palazzoli et Bovet, avec des doses encore moins fortes de 1162 F, ont vu survenir la guérison en 6 à 8 jours, dans 76 p. 100 des cas; M. Erskine, en 3 à 20 jours, dans 70 à 95 p. 100 des cas. M. Barbellion a préconisé, au Congrès d'urologie de Paris, en octobre 1938, l'association d'injections urétrales de 5 cm³ de vitargyl, de 2 à 20 p. 100, d'injections intramusculaires de vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur, à 3 grammes de 1162 F, le 1^{er} jour; 1162 F et vitargyl, le 2^e jour; 1162 F, vitargyl et vaccin, le 3^e jour; les 3 ou 4 jours suivants, grands lavages au permanganate à 0,20 p. 1.000. Avec ce traitement superabortif, M. Barbellion a actuellement obtenu, dans 130 cas de blennorragie subaiguë, 85 p. 100 de succès en 5 jours.

On a également conseillé l'administration du 1162 F par voie parentérale (M. Jausion), ce qui permettrait de diminuer les doses habituellement utilisées *per os*. Cette méthode supprime les troubles gastriques et diminue considérablement le nombre des intolérances. Mais il faut associer les injections au traitement buccal, sinon l'action du médicament est faible. MM. Gaté et Cuilleret, en traitant 3 blennorragies exclusivement par des injections de 1162 F, ont eu 3 échecs. Cependant MM. J. Nicolas et Rousset ont utilisé une solution à 25 p. 100 de sulfamide vrai, dans un solvant neutre (solu-

tion aqueuse d'acétyl-méthyl-amine). Ils injectent 10 cm³ de cette solution, soit 2 g. 50 de sulfamide par jour, en une seule fois et font un traitement associé (vitargyl, protargol). Ils ont obtenu chez 10 hommes ayant des blennorragies datant de 24 heures au moins et de 48 heures au plus 10 guérisons en 2 à 4 jours.

COMPLICATIONS. — Les complications sont extrêmement rares au cours du traitement d'urétrites gonococciques par les sulfamides, et uniquement réparties sur 10 p. 100 en moyenne des cas défavorables (MM. Palazzoli et Bovet).

Dans les orchites gonococciques, M. Bonnet a constaté plusieurs améliorations notables.

M. Durel a pu améliorer de façon très nette 4 cas de rhumatisme gonococcique. MM. Michel et Danic ont vu guérir « de façon extraordinairement rapide » une arthrite gonococcique du coude, à allure de pyarthrose. MM. Brulé, Hillemand et Vildé ont rapporté à la Société médicale des hôpitaux (17 décembre 1937) des cas de guérison remarquables. Cependant, MM. Palazzoli et Bovet signalent 5 échecs; M. Bocage, 2 échecs.

Dans un cas de septicémie gonococcique avec rhumatisme polyarticulaire et conjonctivite bilatérale, avec 40°3 de température, MM. Cain, Cattan et Arnous ont injecté dans les articulations malades 1 et 2 cm³ d'une solution à 25 p. 100 de 1162 F. En quelques jours, ils obtiennent la guérison non seulement des arthrites, mais des phénomènes généraux, et sans la moindre ankylose.

Benzyl-amino-phényl-sulfamide, ou 46 RP.

Ce corps a été expérimenté par M. Durel dès 1936. Cet auteur pense que le 46 R P agit surtout dans les urétrites post-gonococciques ou compliquées; dans la blennorragie, les résultats paraissent meilleurs chez la femme que chez l'homme, son action se manifesterait beaucoup plus dans les infections streptococciques.

**p (γ phényl-propyl-amino) phényl-sulfamide- $\alpha\gamma$ disulfonate
de sodium, ou 40 RP.**

Ce corps est employé en injections intraveineuses ou intramusculaires. M. Durel utilise une solution à 6 p. 100 et injecte 10 à 20 cm³ par jour. Avec ces doses, cet auteur n'a pu obtenir l'arrêt de l'écoulement. M. Jausion en injectant des doses plus fortes a guéri 5 cas sur 7 en moins de 20 jours. Par voie buccale, M. Durel l'emploie à la dose quotidienne de 5 grammes par jour, pendant 15 à 20 jours. Il obtient 20 p. 100 de guérisons en moins de 20 jours avec le traitement exclusif, 41 p. 100 de guérisons en moins de 21 jours en associant les lavages au traitement par le 40 R P. Pour MM. Pautrier et Laugier, ce corps aurait une action remarquable dans les complications générales, comme l'arthrite.

**p. (amino-méthylène-sulfonate de soude)-phényl-sulfamide,
ou 109 M.**

M. Grollet a utilisé ce corps peu toxique et généralement bien toléré à la dose de 4 grammes, parfois 5 grammes, les 2 ou 3 premiers jours, 3 grammes les 3^e et 4^e jours et 2 grammes les jours suivants. Il a ainsi obtenu 18 guérisons en un temps variant de 15 jours à 3 semaines, chez 19 malades atteints d'urétrite antérieure aiguë, un seul échec chez une femme; dans les gonococcies chroniques, il a obtenu également des résultats très favorables. En utilisant la voie intraveineuse, MM. Gaté et Cuilleret n'ont obtenu que des échecs (sur 3 cas).

**4 (amino-phényl-sulfamido)-phényl-diméthyl sulfamide,
ou D B 90.**

Ce corps a surtout été utilisé en Allemagne (MM. Grütz, Felke, Sherber, Fisher, etc.). D'après M. Felke, il doit être réservé aux blennorrhagies déjà anciennes d'au moins 3 semaines. Son action serait nulle dans les infections gonococciques récentes chez l'homme. On peut l'administrer à la dose de

3 à 4 grammes par jour, pendant 7 jours. On ne pourra recommencer une nouvelle série qu'après un intervalle de repos d'au moins 10 jours. Les échecs sont fréquents (30 p. 100 des cas), même avec le traitement mixte. Cependant, M. Löhe a pu obtenir, sur 200 malades traités avec 3 grammes de D B 90 par jour, et en associant le diseptal B, 78 p. 100 de guérisons.

Dans les complications (arthrites, prostatites, épидидymites, bartholinites, etc.), les résultats sont meilleurs.

Mais le D B 90 peut, dans certains cas, donner naissance à des accidents graves. En dehors des phénomènes d'intolérance habituels, MM. Löhe, Schölzke et Züver, Hüllstrong et Krauss ont signalé des phénomènes névritiques et des paralysies peu curables, dues à l'administration de ce sulfamide. Ses conditions d'application restreintes et sa grande toxicité rendent son utilisation de plus en plus rare.

α (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine, ou 693.

Ce corps, obtenu par MM. Ewins et Philipps, a fait le sujet de la communication de M. P. Durel, à la Société française de dermatologie de Paris du 10 juin 1938. Il est doué d'une action antipneumococcique et antigonococcique puissante, tout en présentant une tolérance assez grande. Il a été utilisé:

1° *En association avec les soins locaux* (MM. Lloyd, Erskine, Johnson, Durel, etc.). MM. Jaubert et Motz donnent pendant les 5 premiers jours 2 grammes de 693 par jour, ils font en même temps des lavages au permanganate de potasse. Les 5 jours suivants, ils continuent les lavages. Si le malade n'est pas guéri au bout de ces 10 jours, les lavages sont continués, et ils prescrivent, du 15^e au 20^e jour, une dose quotidienne de 2 grammes de 693. En cas de nouvel échec, la chimiothérapie est abandonnée de façon définitive. Sur 25 malades ainsi traités, ils ont obtenu 80 p. 100 de guérisons en 10 jours. Aucun de ces malades n'a présenté d'urétrite postgonococcique, alors que cette urétrite à germes banaux (staphylocoques, entérocoques, bactéries) existerait fréquemment (39 p. 100 des cas),

lorsque les malades sont soumis exclusivement au 693. Ces auteurs considèrent l'action du 693 comme spécifique sur le gonocoque, et nulle sur les urétrites à microbes banaux.

Certains expérimentateurs ont préconisé l'association de 40 R P, en injections, au 693.

Actuellement, la plupart des auteurs semblent d'accord pour admettre que ce dérivé pyridinique donne d'aussi bons résultats lorsqu'il est utilisé seul, dans le traitement des urétrites gonococciques et des complications qui les accompagnent, exception faite toutefois pour certaines urétrites chroniques où le traitement local (dilatation, béniqué, etc.) reste indispensable.

2° 693 utilisé à l'exclusion de tout autre produit. — Trois posologies ont été préconisées par M. Durel :

Posologie I (faible) :

3 grammes par jour, les 2 premiers jours;
2 grammes par jour, les 2 jours suivants;
1 gramme par jour, les 5^e et 6^e jours;
0 g. 50 par jour, les 7^e et 8^e jours,
soit 13 grammes en 8 jours.

Posologie II (moyenne) :

3 grammes par jour, pendant 3 jours;
2 grammes par jour, les 3 jours suivants;
1 gramme par jour, les 3 jours suivants,
soit 18 grammes en 9 jours.

Posologie III (forte) :

4 grammes par jour, pendant 2 jours;
3 grammes par jour, les 2 jours suivants;
2 grammes par jour, les 2 jours suivants;
1 gramme par jour, les 2 jours suivants,
soit 20 grammes en 8 jours.

La dose de 4 grammes pour le début donne de meilleurs résultats, mais elle n'est pas toujours bien tolérée. Quelque-

fois, après 5 à 7 jours de repos, il est nécessaire de recommencer une nouvelle série.

Avec la posologie forte, la plupart des auteurs obtiennent actuellement la guérison dans un délai de 4 à 6 jours, dans 90 à 95 p. 100 des cas d'urétrite. MM. Pautrier et Laugier ont communiqué récemment leurs résultats; dans 42 cas d'urétrite, ils ont noté 38 fois la disparition de l'écoulement et du gonocoque en 1 à 14 jours; soit 90,5 p. 100 de guérisons. Ces résultats sont comparables à ceux signalés par M. Favre (90 p. 100 de succès dans les urétrites aiguës, 83 p. 100 dans les urétrites anciennes), M. Milian (90 p. 100), MM. Gaté et Cuilleret (94 p. 100), M. Durel (94,4 p. 100); etc. Avec des doses plus faibles (2 g., puis 1 g. par jour), MM. Jaubert et Motz ont un pourcentage moins élevé de guérisons (84,9 p. 100).

Dans la blennorragie résistant à d'autres agents chimiques, M. Durel a obtenu dans 2 urétrites de moins de 20 jours la guérison apparente en 6 et 7 jours; dans 5 cas d'urétrite prolongée, 4 résultats favorables au cours de la 2^e semaine, 1 échec.

Le 693 peut aussi être administré par la voie parentérale, soit en injections intramusculaires, soit en injections intraveineuses. Utilisé exclusivement en injections, en solution à 33 p. 100, le 693 se donnera aux doses suivantes (MM. Fernet et Durel) : 2 grammes (soit 6 cm³) par jour, en 2 injections, pendant 5 jours; puis 1 gramme par jour pendant 5 jours. En utilisant les injections intramusculaires, MM. Pautrier et Laugier ont obtenu dans un cas d'urétrite la guérison en 4 jours; MM. Gaté et Cuilleret, 5 guérisons sur 6 cas. En utilisant la voie intraveineuse, MM. Pautrier et Laugier ont eu 2 succès en 6 jours sur 2 cas, et MM. Gaté et Cuilleret, 9 guérisons sur 9 cas traités. Cependant, il vaut mieux associer le 693 injectable au 693 buccal; on diminue de 1 gramme par jour la dose buccale, que l'on remplace par 1 gramme de produit injectable (MM. Fernet et Durel). Cette méthode permet de supprimer les troubles digestifs dus au 693 *per os*, les échecs dus à une mauvaise absorption intestinale du pro-

duit, ou à la négligence de malades indociles. Mais le 693 sodé, utilisé pour les injections intramusculaires ou intraveineuses serait deux fois plus toxique que le 693 habituel, utilisé par voie buccale (M. Durel). En outre, la voie intramusculaire est parfois douloureuse.

COMPLICATIONS. — M. Durel n'a jamais constaté au cours du traitement d'une urétrite l'apparition de complications gonococciques. MM. Jaubert et Motz ont observé cependant une épididymite sur 33 malades traités.

MM. Favre et Michel ont traité avec succès 11 orchio-épididymites. De même, MM. Pautrier et Laugier rapportent les résultats suivants : 2 orchio-épididymites ont rétrogradé en 6 jours, 6 prostatites ont guéri en 8 à 13 jours, 1 cystite en 3 jours, 1 arthrite avec épanchement du genou et du cou-de-pied gauche en 6 jours, 1 arthrite de l'épaule avec amyotrophie en 6 jours, 1 conjonctivite chez un nourrisson en 2 jours. MM. Michie et Webster ont également rapporté 2 observations d'ophtalmie purulente rapidement guéries. Dans 1 cas de blennorrhagie des 2 canaux para-urétraux, traité par M. Durel, le gonocoque disparut dès le 3^e jour et la goutte au 6^e jour.

M. Guillon, au Cameroun, a obtenu un succès inespéré dans une péritonite gonococcique, amenée dans un état alarmant.

En utilisant le 693 injectable, MM. Pautrier et Laugier ont pu faire rétrograder en 8 jours une orchio-épididymite.

En conclusion, la plupart des auteurs s'accordent actuellement (Conférence de la chimiothérapie de la blennorrhagie, mars 1939) à considérer le 693 comme le produit le mieux supporté dans la chimiothérapie antigonococcique et donnant les résultats les plus constants.

4 nitro-4' amino-phényl-sulfoxyde, ou 62 Girard.

Ce corps préconisé par MM. Levaditi, Girard et Vaisman, a surtout été employé par M. Milian. Il serait plus actif que le D B 90 et que le 1162 F sur l'infection gonococcique expéri-

mentale de la souris. MM. Palazzoli et Bovét considèrent ce corps comme très toxique par suite de la présence d'un radical nitré. Cependant, M. Milian ne signale aucun accident, à la dose de 0 g. 40 par jour. Cet auteur rapporte 15 cas de gonococcie traitée et guérie. MM. Pinard, Chiche et Lévy ont obtenu de moins heureux résultats; à doses dégressives, 2 succès sur 15 cas; à hautes doses d'emblée le gonocoque n'a disparu dans aucun cas.

di (p. acétyl-amino-phényl) sulfone, ou 1399 F.

Son action est comparable à celle du 1162 F. Comme ce dernier, il a été employé à l'exclusion de tout traitement ou associé au traitement local. Les résultats sont moins bons quand on emploie le traitement exclusif (MM. Palazzoli et Bovet, Heitz-Boyer, Durel, etc.). MM. Pautrier et Laugier utilisent le traitement mixte (chimiothérapie + grands lavages de Janet) dans tous les cas d'urétrites, aiguës ou chroniques, antérieures ou totales, quelle que soit la date ou le début de l'écoulement, et réservent la chimiothérapie exclusive aux complications.

M. Durel conseille, en association avec les lavages, la posologie suivante : 3 grammes par jour pendant 7 jours, puis 2 grammes par jour pendant 7 jours. Il a ainsi obtenu 80 p. 100 environ de résultats favorables. MM. Heitz-Boyer, Nitti et Tréfouel arrivent à des résultats semblables : 70 p. 100 de guérisons en moins de 15 jours et 90 p. 100 en moins d'un mois.

MM. Palazzoli et Bovet, en variant leur posologie, ont obtenu 70 à 84 p. 100 de succès. Ils conseillent la posologie suivante : 2 grammes le 1^{er} jour, 1 gramme le 2^e et 0 g. 50 par jour pendant 8 jours. Avec ces doses rapidement décroissantes, dans 75 p. 100 des cas, les gonocoques avaient disparu après 48 heures et n'avaient pas reparu aux environs du 10^e jour.

COMPLICATIONS. — Les complications gonococciques sont extrêmement rares au cours du traitement par le 1399 F (1 p. 100 des cas).

Ce corps agit dans 80 p. 100 des cas dans les complications apparaissant chez des sujets traités par les moyens locaux. Il ne paraît plus avoir d'action sur elles quand il n'a pu tarir l'écoulement urétral primitif (MM. Palazzoli et Bovet).

MM. Pautrier et Laugier n'ont constaté qu'un échec sur 5 orchio-épididymites traitées, les 4 autres rétrocedèrent en 6 à 13 jours, 2 prostatites rétrocedèrent également en 8 et 10 jours, 1 arthrite du cou-de-pied en 15 jours. Sur 3 conjonctivites, ils ont obtenu 1 guérison, 1 échec et 1 résultat douteux.

DEUXIÈME PARTIE

LES INTOLERANCES

Bien que les sulfamides se soient révélés au laboratoire d'une toxicité minime, de nombreux accidents plus ou moins sérieux ont été signalés en clinique et ont donné lieu à des critiques parfois injustifiées, souvent exagérées. Cependant, ces accidents ne peuvent pas être niés, ils apparaissent fréquemment au cours du traitement, mais ils sont en général bénins. Les recherches tant expérimentales que cliniques qu'ils ont suscitées ont permis de réduire dans une grande mesure leur fréquence et leur gravité. Ces accidents sont des plus divers, et leur classification forcément arbitraire. Nous nous sommes efforcé de les classer en trois groupes importants :

- les incidents passagers, ne nécessitant pas l'arrêt définitif du traitement;
- les accidents plus graves, impliquant l'arrêt de toute thérapeutique par les sulfamides;
- les troubles de la spermatogénèse, d'apparition plus tardive.

I. — *Incidents passagers.*

Ce sont les plus nombreux et les plus fréquents. Ils paraissent dus le plus souvent à une susceptibilité particulière du malade; cependant on les observe surtout lorsqu'on administre de fortes doses.

Ces incidents sont en général précoces, 3 à 12 jours, parfois quelques heures seulement après le début du traitement. Ils disparaissent généralement d'eux-mêmes, tout au plus peut-on envisager la suspension momentanée du traitement, ou le changement de dérivé sulfamidé.

1° *L'asthénie*. — S'accompagne souvent de céphalée, de malaise, parfois de sensation de chute. Elle s'observe surtout chez les malades qui ne cessent pas leurs occupations au cours du traitement. Ce trouble n'est que passager; le repos suffit dans la majorité des cas à le faire disparaître. Il serait en rapport avec un abaissement de la réserve alcaline. On peut d'ailleurs prévenir cet incident en donnant 0 g. 60 de bicarbonate de soude à chaque dose de sulfamide.

Cette asthénie n'a pratiquement pas été observée dans le service du P^r Petges. Un seul malade, après absorption de 107 g. 60 de divers sulfamidés en 7 semaines, a signalé une fatigue assez accusée, accompagnée d'aucun autre signe clinique, et qui a cessé au bout de 48 heures. La mesure de la réserve alcaline pratiquée chez plusieurs malades par M. le Docteur Servantie n'a jamais permis de trouver une diminution du CO² total. La cause de cette tolérance réside dans ce fait que les malades sont soumis au repos complet.

Le P^r Petges nous a très obligeamment communiqué deux cas d'asthénie observés en clientèle. Un chez un sujet de 28 ans, qui présenta une lassitude extrême après avoir absorbé 3 grammes de sulfamide, mais qui put tolérer la dose de 2 grammes par jour et guérit en 18 jours environ. Un autre chez un étudiant en droit, et qui s'accompagna d'anorexie et d'érythème scarlatiniforme.

2° *Troubles nerveux*. — La céphalée est fréquente, mais passagère. Elle est parfois très pénible, le plus souvent occipitale ou frontale.

Souvent signalée par nos malades, elle ne s'est jamais montrée très intense. Nous l'avons observée une fois, sans autres signes nerveux associés, au début d'une série de

1399 F; une autre fois à la fin d'un traitement par le 409 M, où elle s'est accompagnée d'une petite poussée fébrile (37° 6) avec éruption acnéiforme de la face.

On a encore signalé de la torpeur ou de l'insomnie, des vertiges et des étourdissements. Un seul de nos malades s'est plaint, au cours d'une série de 693, de vertiges passagers dans la journée.

3° *Troubles digestifs*. — Ils se caractérisent surtout par des crampes d'estomac, à type de brûlure, de l'anorexie avec diarrhée, nausées, vomissements. Ces troubles sont bénins et de courte durée, ils disparaissent facilement dès que l'on donne au malade 2 à 3 grammes de bicarbonate de soude. On pourra les éviter en administrant le médicament à petites doses, dans une grande quantité de liquide, et mieux en utilisant la voie parentérale. Ils disparaissent le plus souvent quand on donne au malade de l'eau alcaline ou gazeuse.

Quelques-uns de nos malades ont signalé un symptôme gastrique douloureux avec brûlure, une fois accompagné de vomissements. Ces douleurs apparaissent plus fréquemment chez les malades traités par le 693.

4° *Eruptions cutanées*. — Elles se présentent sous des types divers: morbilliforme, rubéoliforme ou scarlatiniforme. Cette éruption, assez fréquente, peut s'accompagner de température, d'asthénie. Dans certains cas, la lumière solaire pourrait avoir une influence déterminante. Ces éruptions sont fugaces, bénignes et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Deux cas d'exanthème ont été observés. Dans un cas, le malade, en traitement au 409 M, s'est plaint de céphalée, de sensation de fièvre (température, 37°) et a présenté une éruption de type acnéiforme de la face, qui disparut rapidement en 2 jours. L'écoulement n'étant pas tari, une nouvelle série de sulfamide (693) fut faite quelques jours après sans incidents. Le second cas observé est celui d'un malade ayant reçu une série de 693, chez lequel on nota une éruption morbilliforme généralisée, avec légère élévation de température (37° 3) et qui rétrocéda d'elle-même en 48 heures.

Le P^r Petges a observé en clientèle un cas d'érythème scarlatiniforme généralisé, avec desquamation abondante, chez un étudiant en droit, après quelques jours de traitement, aux doses de 3 grammes, puis 2 grammes par jour; cette éruption a duré 12 à 14 jours et s'est accompagnée de fatigue et d'anorexie, sans aucun autre trouble.

On a encore signalé des cas d'érythèmes purpuriques, des accidents du type anaphylactique avec prurit, fièvre, hypotension, urticaire sur le visage, sur l'abdomen, sur les plis des articulations. Nous avons observé une poussée de furonculose après traitement par le 1162 F.

3° *La cyanose*. — C'est une coloration bleutée de la peau et surtout des muqueuses, le plus souvent localisée au niveau des lèvres, des conjonctives palpébrales, des extrémités, des organes génitaux. Elle est rarement généralisée. Son intensité est variable, elle peut être à peine décelable à l'examen clinique, ou au contraire impressionnante par son acuité. Pour M. Milian, elle ne serait que la traduction d'une paralysie des vaso-moteurs des capillaires veineux. Sa pathogénie a donné lieu à des hypothèses variées (thèse du docteur Destombes, Bordeaux, 1938). Comme l'ont encore récemment montré MM. Fernet, Durel, Dubost et Pellerat, elle doit être considérée comme la manifestation clinique de la présence dans le sang de méthémoglobine ou de sulfhémoglobine. On peut d'ailleurs constamment retrouver ces corps dans le sang, si l'on a soin de pratiquer l'examen immédiatement après la prise de sang et avec une méthode de dosage suffisamment sensible. La sulfhémoglobine serait due le plus souvent à l'ingestion simultanée de sulfamides et de laxatifs alcalins (SO_4Na^2 , SO_4Mg), ou à des fermentations intestinales importantes donnant un dégagement notable d'hydrogène sulfuré. Les sulfures alcalins ainsi produits pourraient se combiner à l'hémoglobine du sang pour former la sulfhémoglobine. La méthémoglobine proviendrait de l'oxydation de l'hémoglobine par l'hydroxylamine (p.-amino-phénylsulfamide oxydé par l'organisme).

Le traitement préventif de la cyanose consistera donc à supprimer l'ingestion de tout composé soufré, des laxatifs alcalins, des aliments riches en soufre ou susceptibles de produire des fermentations. Il faudra également s'assurer du bon fonctionnement intestinal.

Cet incident, surtout fréquent avec le 1399 F, a pratiquement disparu avec le 693. Sa gravité est différemment estimée selon les auteurs.

Nous avons fréquemment observé chez nos malades une teinte subcyanotique localisée surtout au niveau des doigts et des orteils. Deux fois seulement cette cyanose a été très accusée. Elle n'a jamais été grave et ne s'est pas accompagnée de modifications sanguines. Elle a cessé dès que le malade a été mis au repos au lit, sans que l'interruption du traitement fut nécessaire.

Cependant, certains auteurs (MM. Guillaud, Vallée, Bougouin), estiment qu'elle entraîne l'arrêt de la médication. On a également conseillé, en cas de sulfhémoglobinémie intense, des injections salées ou glucosées ou la transfusion du sang (MM. Paton et Eaton) et, en cas de méthémoglobinémie, l'oxygénothérapie (MM. Paton et Eaton) ou le bleu de méthylène (M. Wendel).

6° *Troubles rénaux.* — De degré variable : rétention d'urine, puis atteinte rénale avec albuminurie et cylindrurie, œdème des avant-bras et des jambes. Ces troubles sont rares et passagers.

Nous ne pouvons signaler dans nos observations que quelques cas où l'examen des urines a permis de noter une élévation du taux des phosphates. Ce fait est d'une inconstance et d'une bénignité tel qu'il est difficile de le considérer comme un véritable incident.

7° *Troubles divers.* — On a signalé des cas d'ictère bénin ou de subcitére. MM. Saby et Duval ont étudié le coefficient de Maillard chez un certain nombre de malades traités par le 693 et ne l'ont trouvé augmenté que dans 20 p. 100 des cas,

dont un seul notablement, alors qu'avec le 1162 F, il fut augmenté dans 77 p. 100 des cas.

On peut encore observer des amaigrissements brusques (MM. Palazzoli et Bovet), des réactions thermiques isolées ou associées à des accidents divers.

Quelques petites poussées fébriles ont été observées chez nos malades. Elles ont rapidement cessé d'elle-mêmes en dépit du maintien du traitement.

II. — *Accidents graves et mortels.*

Ils sont beaucoup plus rares que les précédents, mais ils mettent parfois en jeu la vie du malade. Au XXXVIII^e Congrès d'urologie, en octobre 1938, M. J. Janet a pu relever 13 cas de mort, dus à l'emploi de divers sulfamides en France, en Angleterre, en Allemagne et aux Etats-Unis, mais plusieurs d'entre eux ne peuvent être rapportés d'une façon certaine aux sulfamides. Ce sont des accidents d'intoxication qui nécessitent presque toujours l'arrêt du traitement. Nous signalerons les principaux.

1° *Les anémies.* — Elles sont exceptionnelles et apparaissent surtout après l'ingestion de fortes doses de sulfamides (MM. Harvey et Janeway, Kohn, Long). Elles sont considérées par certains auteurs (MM. Martin et Delaunay) comme des réactions allergiques. Le plus souvent, il s'agit d'anémies légères, transitoires, disparaissant après arrêt du traitement et transfusion de sang citraté.

Les examens du sang, pratiqués après le traitement sulfamidé, ne nous ont jamais permis de noter des modifications considérables du nombre des globules rouges; dans les 56 cas où cette recherche a été faite, le nombre des hématies n'a jamais été inférieur à 4.800.000. Dans quelques cas, ce nombre s'est légèrement élevé après le traitement. Le taux de l'hémoglobine a varié entre 80 et 100 p. 100.

2° *L'agranulocytose.* — C'est un accident extrêmement grave, le plus souvent mortel. Les premières observations

ont été rapportés par M. Borst (26 juin 1937), puis par M. Young (17 juillet 1937). Depuis, plusieurs cas ont été signalés (MM. Nettle, Plumer, Model, Jennings et Southwell-Sander, Schwartz, Carvin, Berg, Newart, etc.). Plus récemment, MM. Touraine, Durel et Baudoin en ont publié un cas, apparu chez un syphilitique et qui ne fut pas mortel; M. Janet en cite 2 cas survenus chez deux frères, morts en 6 et 9 jours.

Le plus souvent, il ne semble pas que le sulfamide seul soit à la base de ces accidents graves. Dans beaucoup d'observations, nous relevons une association médicamenteuse (barbituriques, arsenicaux, bismuth, mercure, etc.) ou une intoxication d'ordre professionnel (tétrachlorure de carbone, bases pyroxiliniques, acide chlorhydrique, etc.). Expérimentalement, MM. Bigler, Mac Clifton et Werner n'ont jamais pu obtenir avec le sulfamide des agranulocytoses. Le sujet peut d'ailleurs être prédisposé par une leucopénie préalable. M. Milian considère l'agranulocytose comme un accident infectieux. M. Touraine a pu relever dans le sang d'un de ses malades atteint d'agranulocytose du streptocoque.

Sur 56 examens du sang pratiqués dans le service du professeur Petges [MM. Petges, Deprecq, Ringenbach ⁽¹⁾], nous avons pu noter quelques modifications de la formule leucocytaire. L'hyperleucocytose nous a paru plus fréquente que la leucopénie. Chez un de nos malades, le nombre des leucocytes s'est élevé à 14.260 après une série de 109 M, mal tolérée (céphalée, éruption acnéiforme de la face). Chez un autre également traité par le 109 M, ce chiffre a été de 9.920; 23 jours après, il n'était plus que de 9.610, bien qu'une série de 1162 F ait été administrée entre temps. Deux autres malades ont présenté une hyperleucocytose légère (9.300 et 8.990 globules blancs). Deux cas de leucopénie ont été observés, chez un malade traité par le 1399 F et dont le nombre des

(1) Petges (G.), Deprecq (M.) et Ringenbach (G.), Résultats obtenus dans le traitement de la blennorragie par les dérivés sulfamidés, Soc. anatomo-clinique de Bordeaux, 16 mai 1938, et *Proph. antivén.*, mars 1938, p. 87.

leucocytes par millimètre cube, après être descendu à 3.100, est remonté, quinze jours après, à 4.830, malgré le maintien du traitement; un autre avec un nombre de globules blancs plus élevé (4.340), après administration de 2 séries de 1.399 F.

Cinq malades ont présenté une chute des polynucléaires entre 36 et 48 p. 100, le nombre des globules blancs restant normal. Dans un cas d'hypogranulocytose à 40 p. 100, le nombre des globules blancs s'est élevé à 8.990.

L'éosinophilie est assez fréquente; elle peut être légère (1 cas avec 3 p. 100 d'éosinophiles, 6 cas avec 4 p. 100), ou plus importante (3 cas avec 6 p. 100, 2 cas avec 11 p. 100).

Nous avons également noté quelques cas de mononucléose, sans variation importante du nombre des lymphocytes :

- 1 cas avec 14 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1399 F;
- 1 cas avec 18 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1399 F;
- 1 cas avec 20 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1162 F;
- 1 cas avec 22 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1399 F;
- 1 cas avec 23 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1399 F;
- 1 cas avec 30 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1162 F;
- 1 cas avec 34 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1162 F;
- 1 cas avec 40 p. 100 de mononucléaires, après traitement par le 1399 F.

Ces modifications de la formule leucocytaire ne se sont jamais accompagnées de manifestations cliniques graves. Elles n'ont été que transitoires et ont disparu le plus souvent en quelques jours.

3° *Complications nerveuses.* — Elles se voient surtout avec certains dérivés sulfamidés tels que le D B 90. Elles sont très

rare, surtout en France, où ces produits sont à peu près abandonnés : névrites des nerfs crâniens; névrite optique en particulier (P.-C. Bucy), polynévrite des membres, avec paralysie d'un ou de plusieurs groupes musculaires. MM. Löhe, Schölske et Zürn en rapportent 4 cas; MM. Hüllstrung et Krause, 1 cas, et plusieurs autres ont été signalés, surtout en Allemagne, par MM. Schreus, Tietze, Rojas, Schachter, Frensborg, Wington, etc.

On a rapporté récemment (conférence de la chimiothérapie de la blennorrhagie, mars 1939) 3 cas de véritables accès, éclamptiques, non mortels, survenant chez des sujets traités par le 1162 F (M. Doukan) ou le 693 (M. Lépinay).

MM. Paton et Eaton ont observé 1 cas de confusion mentale.

4° *Intoxications digestives, hépatiques et rénales.* —

M. Gennerich a publié, en mai 1938, un cas d'hémorragie intestinale qui guérit en 3 jours.

M. Janet considère parfois l'ictère comme un symptôme d'origine toxique. M. Bouchard a signalé un cas d'anurie ayant persisté 24 heures. Expérimentalement, avec le 1162 F, on n'a jamais pu obtenir de troubles durables de la fonction rénale (M. Marshall), comme on n'a jamais pu obtenir d'action sur les muscles lisses, le cœur, la tension artérielle (M. Hawking).

5° *Toxicodermies*. — Il s'agit tantôt d'une dermite exfoliatrice (Myers, Wonder, Heide et Balcerski), tantôt d'une toxicodermie avec gros œdèmes et éléments papulo-maculeux lichenifiés (Goodman et Lévy); ces éléments peuvent s'accompagner de fièvre et d'une légère albuminurie.

III. — *Troubles de la spermatogénèse.*

Ces troubles ont posé un grave problème depuis que MM. Jaubert et Motz les ont signalés pour la première fois, dans une communication à la Société de biologie, en février

1938. Ces auteurs, après examen cyto bactériologique du liquide séminal de 23 sujets récemment traités par les dérivés sulfo-conjugués, ont observé une diminution notable du nombre des spermatozoïdes (moins de 100 spermatozoïdes par champ dans les deux tiers des cas), alors que cette diminution ne se voyait que dans les 8 p. 100 des cas chez les malades traités par les méthodes classiques. Ils n'ont cependant jamais constaté d'azoospermie après le traitement sulfamidé.

Ils notent encore, chez les sujets traités par les sulfamides de très fréquentes modifications de la mobilité, nettement diminuée et parfois supprimée. Enfin, les formes anormales et monstrueuses sont fréquentes. Ces auteurs avaient traité leurs malades par des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques actuelles : 20 à 70 grammes de différents dérivés organo-soufrés.

D'autres auteurs, et plus spécialement MM. Barbellion et Torrès-Léon, concluent également à une diminution du nombre des spermatozoïdes chez 69 p. 100 des malades traités par les dérivés sulfamidés, et à une légère diminution de leur mobilité.

En outre, l'étude comparative du nombre des spermatozoïdes chez des sujets n'ayant pas de blennorragie et non traités par les sulfamides et du nombre de spermatozoïdes chez des sujets non atteints de blennorragie, mais ayant pris des sulfamides, montre une diminution de ces derniers. Chez des sujets normaux, la moyenne par champ microscopique est de 43; chez des sujets ayant pris des sulfamides, elle est de 34. La dose de sulfamide paraît moins importante que le terrain, comme le prouve le fait que la diminution du nombre des spermatozoïdes survient parfois avec des doses infimes (10 g. par exemple), alors que chez certains sujets ayant pris des doses considérables (90 g. et plus), on n'enregistre pas de troubles. Ceux-ci d'ailleurs ne sont pas définitifs, mais simplement passagers.

Heureusement, de nombreuses recherches ne sont pas venues confirmer les résultats alarmants de MM. Jaubert

et Motz. Leurs conclusions sont en désaccord avec les multiples travaux expérimentaux et cliniques qu'elles ont suscités :

— Du point de vue expérimental, MM. Palazzoli, Nitti, Bovet et Levinson expérimentant sur le lapin et le rat n'ont pas noté d'action azoospermique du 1162 F, même administré à haute dose. Les mâles restent féconds. MM. Levaditi et Vaisman n'ont jamais pu obtenir la suppression de la spermatogénèse avec le 1162 F, le DB 90, le sulfamido-chrysoïdine, chez le lapin et la souris adulte. Ils notent cependant avec le DB 90, chez la souris jeune en voie de croissance, une diminution de la sécrétion spermatique coïncidant avec un arrêt de la croissance de l'animal, sans doute due à un phénomène de carence alimentaire ou à une modification du métabolisme normal par suite des fortes doses administrées à l'animal. M. Durel et Mlle Ratner, expérimentant sur le cobaye avec le 1162 F et le 1399 F, n'ont jamais obtenu de troubles importants de la spermatogénèse. M. Milian a examiné le contenu de l'épididyme d'un lapin tué par le 1162 F; les spermatozoïdes étaient extrêmement abondants, alors que les organes, tels que le foie, présentaient des altérations importantes. M. Cordonnier, étudiant les lésions histologiques des testicules et des ovaires chez les lapins et les souris, a constaté que ces lésions sont nulles aux doses habituelles. M. P. Goret, de l'École vétérinaire d'Alfort, expérimentant sur des chiens, est arrivé aux résultats suivants : l'action de la sulfamide sur le nombre et la morphologie des spermatozoïdes paraît évidente, mais cette action n'est que transitoire et ne se manifeste qu'après l'absorption quotidienne, pendant un temps relativement long, de fortes doses de médicaments. Ces conditions ne sont donc pas comparables à celles du traitement chez l'homme.

— Du point de vue clinique, MM. Pinard, Groslet et Laurent-Gérard, Pautrier et Laugier, etc., ont montré que le sperme restait normal. Il faut en effet tenir compte des grosses variations normales d'un examen à l'autre et ne pas

oublier de comparer les examens de sperme avant et après la chimiothérapie, chez le même malade. MM. Grollet et Laurent Gérard ont examiné le sperme de deux sujets indemnes de blennorragie et traités par le 109 M. Ils n'ont noté aucune modification du nombre des spermatozoïdes avant et après le traitement. MM. Pautrier, Woringer, Boy et Laugier ont trouvé le sperme normal (30 à 50 spermatozoïdes par champ) chez 14 malades ayant reçu 8 à 38 grammes de 1399 F; une seule fois les spermatozoïdes étaient diminués en nombre (20 par champ). M. Perin n'a jamais pu observer de troubles de la menstruation chez des femmes traitées par les produits organo-soufrés, ce qui confirme l'absence de lésions histologiques, déjà constatées expérimentalement par M. Cordonnier.

Pour MM. Durel, Pautrier, Woringer et Laugier, il est vraisemblable qu'aux doses thérapeutiques ce n'est pas la spermatogénèse qui serait troublée par la chimiothérapie, comme le pensent quelques auteurs, mais il s'agirait plutôt d'une spermatotoxie, comme paraissent le prouver les examens histologiques pratiqués par MM. Palazzoli, Nitti, Bovet et Levinson. L'altération des spermatozoïdes se ferait *in situ*, en même temps que l'atteinte des microbes, et, par suite, ne serait que passagère.

En conclusion, la plupart des auteurs pensent que les produits organo-soufrés administrés à doses thérapeutiques sont incapables de provoquer une atteinte durable de la spermatogénèse. Tout au plus peut-on rencontrer une diminution passagère du nombre des spermatozoïdes et quelques modifications dans leur mobilité et leur forme dues vraisemblablement au gonocoque et non aux sulfamides et disparaissant dès que la guérison de la blennorragie est obtenue.

Analyse des cas d'intolérance.

Ce rapide tableau d'ensemble des accidents montre que la sulfamidothérapie n'est pas à l'abri de tout danger. Cepen-

dant, les différents corps sulfamidés ne présentent pas les mêmes inconvénients, il existe en matière d'intoxication une sorte de spécialisation que l'on pourrait schématiser de la manière suivante (M. Durel) :

- dérivés benzylés (46 RP) et dérivés azoïques : érythèmes;
- 40 RP : pratiquement aucun incident;
- p.-amino - phényl - sulfamide (1162 F) : céphalée, asthénie;
- di (acétyl-amino-phényl) sulfone (1399 F) : cyanose;
- α (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine (693) : troubles digestifs;
- 693 injectable : très rares céphalées;
- 146 RP et dérivé acétylé : rares céphalées ou troubles digestifs.

Devant la diversité des accidents et la gravité de certains d'entre eux, et bien que leur pathogénie ne soit pas toujours bien connue, nous devons en tirer quelques conclusions pratiques. Loin de proscrire ces médicaments, dont la valeur est certaine, nous ne les emploierons que selon les indications très précises et moyennant les précautions nécessaires.

1° Les sulfamides pouvant avoir une action toxique sur les organes hématopoïétiques, le foie, le rein, la constitution humorale, ne devront jamais être prescrits aux hépatiques, aux rénaux, aux sujets fatigués, en état de déficience organique. On fera absorber les comprimés à petite dose en les étalant sur les 24 heures de la journée.

2° Le soufre ou les aliments contenant du soufre ou susceptibles de produire du SH^2 dans l'intestin seront défendus. On supprimera de même les sulfates. Aux sujets constipés, on se contentera de donner des laxatifs du type de l'huile de paraffine. Il est préférable de s'abstenir de toute chimiothérapie associée qui risquerait de fatiguer l'organisme, c'est ainsi que l'on évitera de faire en même temps un traitement arsenical, par les sels d'or ou de donner de l'iodure de potas-

sium. Par contre, la vaccination antigonococcique semble pouvoir être associée sans inconvénients à la chimiothérapie.

3° Le repos constitue le meilleur traitement préventif de ces accidents. Ceux-ci seront évités dans la mesure où le malade renoncera à toute fatigue, à tout travail et se soumettra à un repos aussi complet que possible.

4° Toute administration de sulfamides nécessite une surveillance sérieuse du malade. Cette surveillance médicale permettra d'éviter les accidents parfois graves par les examens répétés du sang, du foie, des reins, par l'administration des doses strictement nécessaires. Cependant, dans l'espoir d'éviter les accidents, il ne faudrait pas s'en tenir à des doses trop faibles. Dans ces conditions, on diminue dans une grande mesure l'efficacité du traitement. On peut ainsi créer des « sulfamido-résistances », comme vient encore de le prouver une récente communication (11 mai 1939) de MM. L. Perin et A. Guérout à la Société française de dermatologie et de syphiligraphie. Les accidents immédiats ont la plus grande importance comme signes d'alarme; ils doivent tenir l'attention en éveil et engager à surveiller de très près le malade.

Cette surveillance médicale ne sera possible que lorsqu'on aura réglementé la vente de ces produits efficaces, mais parfois dangereux. Il est souhaitable que ces médicaments soient inscrits au tableau B afin de ne pouvoir être délivrés que sur ordonnance médicale. Ce vœu a été bien souvent formulé par les praticiens et les sociétés savantes, et tout récemment encore à la III^e Conférence de la chimiothérapie et de la blennorragie, du 9 mars 1939, et à la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, dans sa séance du 11 mai 1939. Rien n'a été fait jusqu'à ce jour.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DES RESULTATS OBSERVES A LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE BORDEAUX

(Prof. PETGES).

CHAPITRE PREMIER

CIRCONSTANCES, CONDUITE DU TRAITEMENT ET POSOLOGIE

Le Pavillon des vénériens de la Clinique dermatologique est réservé à l'hospitalisation des malades atteints de syphilis, de chancre mou et de blennorragies simples ou compliquées d'orchite ou de rhumatisme. La diminution de la syphilis d'une part; d'autre part, l'intérêt présenté par la thérapeutique sulfamidée, ont permis d'hospitaliser depuis plus de 18 mois une centaine de malades atteints de blennorragie aiguë ou chronique (1).

Tous ces malades étaient des adultes de 18 à 50 ans environ, robustes pour la plupart. L'hospitalisation, l'alitement les 2 premiers jours de traitement, le repos au moins relatif les jours suivants, enfin, le régime régulier, sans

(1) Voir Petges (G.), Deprecq (M.) et Cuzacq, Résultats obtenus dans le traitement de la blennorragie masculine par le p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693), *Journ. de méd. de Bordeaux et du S.-O.*, 13-22 avril 1939, et *Proph. antivénérienne*, mai 1939, p. 270.

excès de vin, sans excitation sexuelle, mettaient ces malades dans de bonnes conditions de traitement et permettent de juger des résultats.

Avant tout traitement, un examen médical sévère était pratiqué : poumons, cœur et plus particulièrement foie et reins. Presque toujours 48 heures de repos étaient imposées avant tout traitement. Ce délai était d'ailleurs nécessaire pour les examens systématiquement pratiqués : analyse complète des urines, examen du pus urétral, numération globulaire et formule leucocytaire. Une purgation saline était absorbée la veille ou l'avant-veille du traitement.

Posologie.

Elle varia suivant le produit employé, mais se rapprocha des posologies indiquées par M. Durel. Les fortes doses étaient absorbées d'emblée, pendant les 2 jours où le malade restait au lit; puis elles étaient rapidement et progressivement diminuées.

Posologie du 1162 F, en comprimés à 0 g. 30 :

10 comprimés, soit 4 g. 80 par jour, les 2 premiers jours;

12 comprimés, soit 3 g. 60 par jour, les 3^e, 4^e et 5^e jours;

8 comprimés, soit 2 g. 40 par jour, les 8 jours suivants, soit au total 39 g. 60 en 13 jours.

Posologie du 1162 F, 1399 F, DB 90, 109 M, en comprimés à 0,50 :

10 comprimés, soit 5 grammes par jour, les 2 premiers jours;

8 comprimés, soit 4 grammes par jour, les 3^e, 4^e et 5^e jours;

6 comprimés, soit 3 grammes par jour, les 6 jours suivants,

soit au total 46 grammes en 13 jours.

Posologie du 693, en comprimés à 0 g. 50 :

8 comprimés, soit 4 grammes par jour, les 2 premiers jours;
6 comprimés, soit 3 grammes par jour, les 3^e et 4^e jours;
4 comprimés, soit 2 grammes par jour, les 5^e et 6^e jours;
2 comprimés, soit 1 gramme par jour, les 7^e et 8^e jours;
soit 20 grammes en 8 jours.

Seule fut employée la voie buccale, sauf dans 2 cas où l'on utilisa la voie intramusculaire et la voie intraveineuse; les comprimés étaient absorbés toutes les 2 heures environ, de façon à en répartir très rapidement l'absorption. Les exigences disciplinaires du service hospitalier empêchaient le traitement de 22 heures à 6 heures. Les quantités ingérées furent les mêmes, qu'il s'agisse de blennorragies aiguë, chronique ou compliquée, que le malade ait eu ou non des produits sulfamidés avant son hospitalisation. Toute autre médication, et en particulier les médications antisypilitiques, furent supprimées pendant la durée du traitement. Celui-ci a toujours été institué dès les premiers jours de l'hospitalisation. Il n'a jamais paru utile d'attendre, en cas de gonococcie récente, que la poussée aiguë s'apaise.

Enfin, quelques-uns de nos malades eurent un traitement sulfamidé buccal associé à un traitement local par lavages, 2 fois par jour, de l'urètre antérieur avec une solution de permanganate de potasse à 0,25 p. 1.000. Cette association n'ayant pas paru activer la guérison, dans la plupart des cas, est actuellement supprimée. Cependant, dans certains cas où la blennorragie n'a pas cédé dans les délais habituels, ou a présenté une reprise, le Professeur Petges utilise les lavages au permanganate et les balsamiques (santal, etc.), qui entraînent généralement une guérison rapide.

En cours de traitement, les malades étaient vus tous les jours.

Après le traitement, qu'il se soit terminé par un échec ou une guérison, on pratique une analyse d'urines, une numé-

ration globulaire et une formule leucocytaire (chez les sujets fatigués), et, si l'écoulement persiste, un examen cytobactériologique du pus urétral.

Ont été considérés comme guéris les malades chez lesquels l'examen a montré la disparition de l'écoulement, un méat redevenu d'apparence normale, une absence de filaments dans les urines, le tout devant persister plusieurs jours.

On pourra nous reprocher l'insuffisance de ces tests de guérison. Mais nous ferons remarquer que l'épreuve de la bière, du vin, souvent même, et malgré notre défense, celle du coït, sont réalisées par nos malades dans les 48 heures qui suivent la sortie de l'hôpital. Beaucoup d'entre eux, 1/3 au moins, ont d'ailleurs été revus dans les 15 jours qui ont suivi leur sortie, et le diagnostic de guérison fut maintenu. Trois d'entre eux furent revus pour de petites lésions cutanées plus d'un mois après leur sortie, et leur guérison persistait. Quant à la gono-réaction, son interprétation demande à être mieux connue en fonction des traitements actuels.

CHAPITRE II

ETUDE GLOBALE DES RESULTATS

82 observations, dues à l'obligeance du Professeur Petges, ont été recueillies dans son service. Il nous a paru inutile de toutes les relater et plus opportun de résumer les résultats obtenus.

Toutes ces observations peuvent être comparées aux quelques types suivants. La posologie utilisée est celle indiquée dans le chapitre précédent.

OBSERVATION I.

C... (Christophe), 52 ans, retraité.

Écoulement urétral datant d'une semaine environ; le 1^{er} juin 1939, début du traitement par le 693 (1 série); le 9 juin : formule sanguine normale. L'écoulement est tari, pas de filaments dans les urines, le méat est redevenu normal. Le 10 juin 1939, le malade part guéri. Il est revu 16 jours plus tard et le diagnostic de guérison est maintenu.

OBSERVATION II.

M... (Emile), 22 ans, chiffonnier.

Blennorragie depuis 3 mois environ, traitée par quelques lavages au permanganate faits par le malade. Le 8 mars 1938, recherche des gonocoques : positive. Du 7 au 19 mars, traitement par le 1462 F. Le 19 mars, arrêt de l'écoulement. Le 22 mars, le formule sanguine est normale. Le 23 mars, le malade part après guérison.

OBSERVATION III.

G... (Raymond), 27 ans, manoeuvre.

Écoulement datant de 3 mois 1/2 environ, traité par des cachets de bleu de méthylène et des injections de permanganate, faites par le malade. Le 19 mai 1939, l'écoulement persiste et s'accompagne d'une orchio-épididymite gauche avec de petits ganglions dans l'aîne, et de phénomènes douloureux au genou gauche. Du 21 au 29 mai, traitement par le 693. Le 1^{er} juin 1939, l'écoulement est tari, l'orchio-épididymite et les phénomènes douloureux ont disparu, et le malade part guéri.

L'évolution a été à peu près la même dans tous les cas. Les incidents ont été excessivement rares et n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement. Tous les cas d'intolérance observés chez nos malades ont été signalés dans la 2^e partie de ce travail. Nous n'y reviendrons pas.

Nous allons étudier successivement :

- les succès;
- les échecs;
- les récidives.

I. — *Les succès.*

Le pourcentage des succès obtenus peut être évalué à 89,7 p. 100, après une seule série, et à 72,2 p. 100 après plusieurs séries; ce qui représente un pourcentage global de 85,5 p. 100 de succès.

En recherchant les résultats obtenus avec les différents dérivés utilisés, nous sommes arrivés aux résultats suivants :

	Malades traités	Succès	Pourcentage des succès
1162 F, en comprimés à 0,30	23	20	87
1162 F, en comprimés à 0,50	17	11	64,7
1162 F injectable	2	0	0
4399 F	16	11	68,7
DB 90	4	2	50
109 M	3	0	0
693	34	31	91,2

En tenant compte des différentes formes de blennorrhagie, les résultats peuvent se résumer ainsi :

- sur 48 blennorrhagies aiguës traitées; le nombre des guérisons a été de 42, soit 87,5 p. 100 de succès;
- sur 13 blennorrhagies chroniques, le nombre des guérisons a été de 11, soit 84,8 p. 100 de succès;
- sur 21 blennorrhagies compliquées, 18 guérisons, soit 85,7 p. 100 de succès.

La plupart du temps, l'écoulement disparaît dès les premiers jours : la goutte devient plus claire, presque transparente, puis disparaît en 48 heures et parfois moins. Le méat reste rouge, œdématié, sensible plus longtemps (4 jours environ). Mais même lorsque les gonocoques ont disparu de l'urètre dès les premiers jours, on doit poursuivre le traitement pendant tous les jours prévus pour la cure normale.

Lorsque l'écoulement n'a pas disparu dans les premiers jours, on peut craindre un échec ou, au moins, l'obligation de recourir à une seconde série, qui sera donnée dans les mêmes conditions, mais avec un intervalle de repos d'environ cinq jours. Il peut être utile dans certains cas de changer de produit sulfamidé, au cours de la 2^e série, car il semble que quelques malades réagissent mieux à tel médicament qu'à tel autre.

II. — *Les échecs.*

Ils peuvent être imputables :

1° Soit à la *négligence* des malades, qui parfois ne tiennent pas à guérir. Une série d'échecs fut ainsi observée à une certaine époque et cessa brusquement quand on fit absorber aux malades les comprimés réduits en poudre et devant l'infirmière. A cet égard-là, les produits injectables ont un avantage certain sur les produits administrés par voie buccale.

2° Soit à l'intolérance des malades : quelques vomissements ou céphalées trop fortes nécessitant l'arrêt momentané du traitement ou la réduction des doses. Ces incidents ont été étudiés à part dans la deuxième partie de ce travail.

3° Soit à un état de *chimio-résistance des gonocoques*, quand les malades ont déjà pris des sulfamides antérieurement. On dirait que le médicament ne mord plus. Il se forme dans l'organisme un état de « sulfamido-résistance » incontestable, qui est le plus souvent le fait de l'administration répétée de dérivés sulfamidés à petites doses. Cette résistance particulière des gonocoques peut encore se voir; mais plus rarement, après de fortes doses, abandonnées pendant quelques jours et reprises ensuite sans succès. Il est exceptionnel qu'elle existe d'emblée.

4° *Sans raison apparente*, peut-être par suite d'un facteur individuel entraînant une mauvaise élaboration du médicament, ou d'infections associées favorisant la virulence du virus, peut-être par suite de la persistance de foyers microbiens cachés et difficilement tangibles par la sulfamidothérapie.

III. — Les récidives.

Elles ont été rarement observées. Et l'on peut toujours discuter s'il s'agit d'une rechute ou d'une réinoculation. Parmi les 82 malades traités, 7 sont revenus consulter pour une blennorrhagie. Deux d'entre eux étaient sortis après échec du traitement; l'un, revenu 8 jours après son premier séjour, avait été traité par le D B 90 (une seule série); l'autre, malade indocile, avait eu 2 séries de sulfamides (1399 F et 1162 F) et n'est revenu que 2 mois 1/2 après sa première hospitalisation.

Dans les 5 autres cas, nous pouvions retrouver la source possible d'une nouvelle infection, sans pouvoir affirmer qu'il ne s'agit pas de récidives. Un de ces malades est revenu se faire soigner non seulement pour sa blennorrhagie, mais en-

core pour gale. Son B. W. était devenu fortement positif. Ce malade prétendait d'ailleurs n'avoir plus eu de rapports depuis son premier séjour ! Un autre est revenu avec un écoulement apparu 7 jours après un rapport; il présentait en même temps une maladie de Nicolas et Favre. Un troisième revint successivement deux fois et ne put guérir que lorsqu'il consentit à laisser soigner sa femme. Dans les deux derniers cas, les malades avaient eu plusieurs rapports depuis leur départ de l'hôpital.

CHAPITRE III

DISCUSSION GENERALE — VALEUR DE LA METHODE

Personne ne saurait contester aujourd'hui l'efficacité surprenante des dérivés sulfamidés dans le traitement des infections gonococciques. Cette médication a transformé la physiologie clinique de la blennorragie, et ses possibilités thérapeutiques nous permettent d'espérer davantage dans les traitements à venir.

Nous avons aujourd'hui un recul déjà suffisant pour juger de façon plus sûre de la valeur de la méthode. La vaccinothérapie, très importante à instituer dans les complications, s'est montrée à elle seule impuissante à guérir la blennorragie. Néanmoins, il faut reconnaître sa nette indication dans toutes les formes rebelles. Quant aux grands lavages employés seuls, voici ce qu'en dit M. Janet, le créateur de la méthode : « Du 1^{er} janvier au 1^{er} septembre 1936, j'ai guéri 334 blennorragies avec une durée moyenne de traitement de 42 jours; 273 de ces malades ont été guéris en moins de 2 mois. Quand on a affaire à des blennorragies aiguës il faut savoir se contenter de cette allure. Une autre série me donna une moyenne de 41 jours sur 568 malades. »

Avec un traitement chimiothérapique bien conduit, on obtient actuellement 90 p. 100 de guérisons en moins de 10 jours. Ces avantages compensent largement les légers inconvénients que comporte dans certains cas son application.

Chez les malades hospitalisés, la médication sulfamidée nous a paru donner de meilleurs résultats qu'en clientèle. Cela tient à ce que les malades sont placés, au cours de leur hospitalisation, dans les conditions les plus favorables pour obtenir une guérison rapide. Le repos, la surveillance

quotidienne, la possibilité de multiplier les examens, constituent un avantage indéniable. Ils permettent de réduire sensiblement les intolérances qui gênent parfois la médication.

En clientèle, au contraire, il est difficile de faire observer les mêmes conditions thérapeutiques. La posologie n'est parfois suivie que de très loin. Les malades continuent à vaquer à leurs occupations, parfois pénibles, et négligent tout repos. De ce fait les incidents sont beaucoup plus fréquents, la céphalée, les troubles digestifs, l'asthénie, la cyanose, ne sont pas exceptionnels. Soumis à une surveillance moins sévère qu'à l'hôpital, ils laisseront souvent passer inaperçus les petits signes d'alarme qui doivent toujours éveiller l'attention du praticien. Aussi est-il utile de rappeler ici l'idée que nous avons souvent entendu exposer par notre Maître le *Pr Petges* : *Il est désirable, qu'à l'avenir la blennorragie ne soit plus considérée comme une maladie d'exception, mais comme tout autre maladie infectieuse*, le malade devant rester à la chambre et parfois au lit, ce qui est possible pour une affection ne durant que quelques jours, mais était impossible avec les traitements durant un, deux mois et au-delà. Cette méthode permettrait au malade d'être mieux surveillé et éviterait en même temps les complications.

Envisagée du point de vue social, la médication sulfamidée a déjà sérieusement allégé et allégera plus encore à l'avenir le bilan de la blennorragie. Ayant en main une méthode permettant d'obtenir la guérison en quelques jours, nous pouvons réduire de ce fait la période contagieuse et éviter ainsi la dissémination de l'infection. Et aussi bien les sulfamides réduisant le nombre des porteurs de gonococcies chroniques, cause principale de contagion, et rendant extrêmement rares les complications, limitent au minimum les dégâts produits par le gonocoque. Nous rappellerons ici cette phrase de M. Cl. Béchère, qui montre le rôle considérable joué par le gonocoque : « C'est la gonococcie chronique qui est la cause directe ou indirecte de la majorité des infections génitales acquises ayant déterminé des lésions tubaires. » Aussi les sulfamides prévenant l'apparition des épidi-

dymites et des salpingites sont « un facteur non pas de stérilité, mais de fécondité ».

Si nous faisons une rapide revue des possibilités de cette nouvelle méthode dans la blennorragie, nous nous apercevons que son domaine s'accroît chaque jour davantage. Au début, les dérivés sulfamidés ont été considérés comme un adjuvant du traitement local, dont ils écourtaient notablement la durée. Mais à mesure que l'expérimentation se poursuivait, et grâce à la découverte de dérivés nouveaux, plus actifs et moins toxiques, on s'orienta rapidement vers une chimiothérapie exclusive. Les composés organo-soufrés furent utilisés non seulement contre les urétrites gonococciques, mais également contre les complications locales et générales. Cependant, il reste encore un stock de cas anciens, en particulier féminins, qui paraissent plus réfractaires et pour lesquels la chimiothérapie arrive peut-être trop tard.

Déjà, il semble que l'on puisse étendre les possibilités des sulfamides au traitement abortif de la blennorragie. Nous aurions alors réalisé le traitement idéal de cette affection. Les résultats obtenus sont encourageants. M. Barbellion a décrit en 1938 un traitement superabortif, en associant argyrol, sulfamide et vaccin. Il a obtenu 85 p. 100 de succès en 5 jours. M. Janet utilise le traitement suivant : 6 injections à la seringue à l'argyrol ou le vitargyl à 20 p. 100, conservées 5 minutes, à raison de 2 par jour; comme sulfamide, il donne 2 grammes par jour de 693, pendant 3 jours. Ses résultats atteignent actuellement 94 p. 100 en 3 jours, aussi M. Janet conclut-il : « Il ne semble pas que nous puissions rêver d'une méthode plus efficace. »

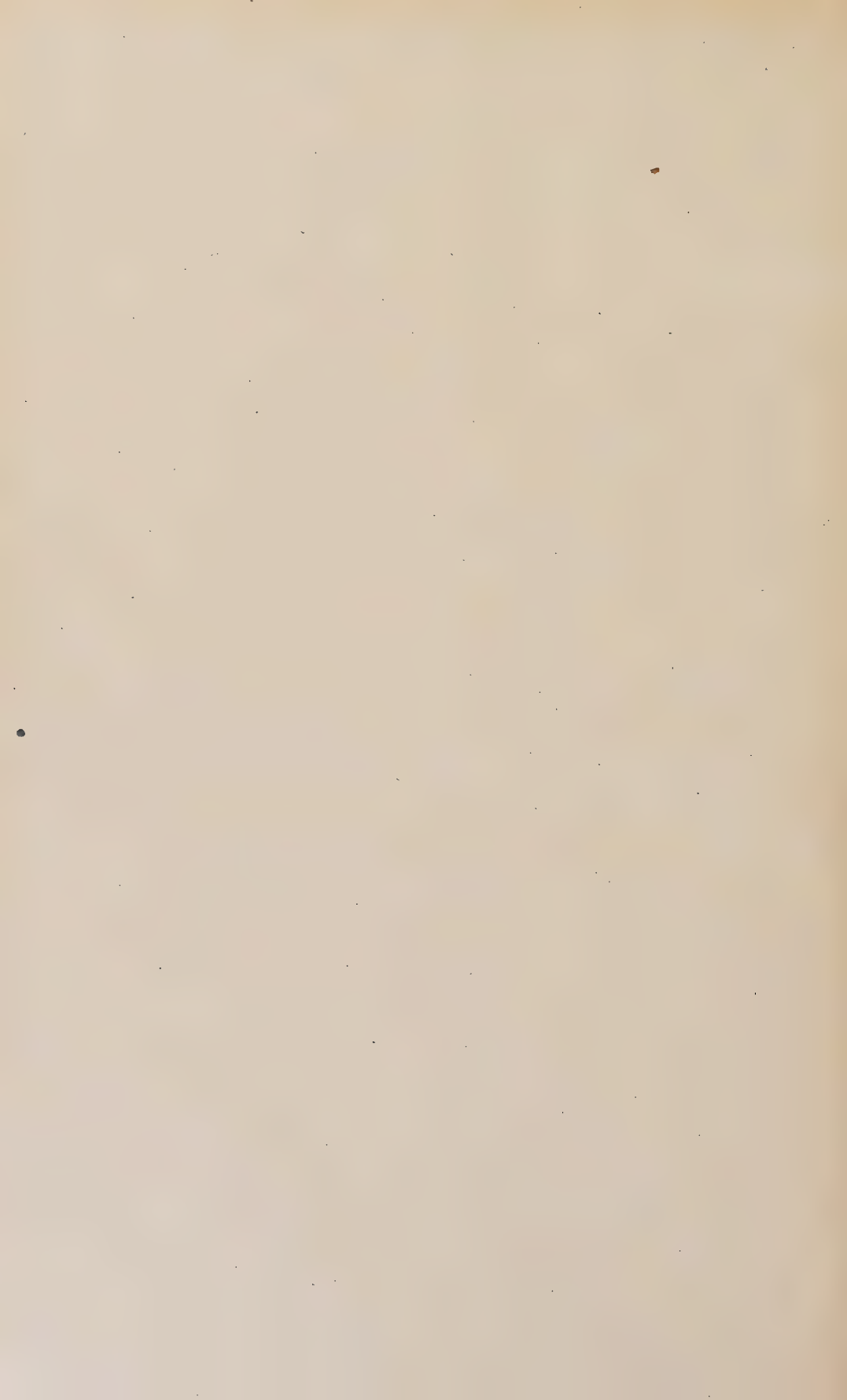
Les résultats déjà acquis sont assez éloquents pour permettre d'espérer dans un proche avenir le traitement prophylactique de la blennorragie. A l'heure actuelle, son efficacité n'est pas démontrée de façon certaine, et ses conditions d'application doivent être précisées.

M. Cuilleret rapporte une observation intéressante concernant le traitement préventif. Un sujet est inoculé avec du

pus d'un blennorragien. En même temps, il prend pendant 12 heures 4 g. 50 de sulfamide (Albucid) en 4 prises. Le traitement semble avoir empêché le développement de l'infection urétrale. A la 46^e heure, le méat est normal; bien que le malade prenne de la bière, il ne se développe pas d'urétrite.

L'innocuité et l'efficacité de cette méthode prophylactique ne sont pas suffisamment certaines pour qu'on puisse l'appliquer de façon systématique. Chez les prostituées, en particulier, ce traitement doit être rejeté (MM. Favre, Fernet et Durel). Il doit être limité à la prévention de certains cas individuels (épouses de sujets contaminés, par exemple).

Lorsque l'on traite les porteurs de germes, même cliniquement guéris, on fait déjà un traitement préventif des récurrences et des contagions. Enfin, chez les malades atteints de blennorragie, la chimiothérapie est préventive des complications (orchites, prostatites, annexites, rhumatismes, etc.). En effet, depuis l'utilisation des dérivés sulfamidés, le nombre des blennorragies compliquées a diminué notablement, et tendra certainement à disparaître dans l'avenir. On ne saurait trop proclamer l'importance des résultats prophylactiques ainsi obtenus.



CONCLUSIONS

I. — Le traitement de la blennorrhagie masculine par les dérivés sulfamidés constitue un progrès incontestable par la facilité de son application, la rapidité et l'efficacité de ses résultats :

— du point de vue individuel, en faisant pratiquement disparaître les complications, qui rendent cette affection si sérieuse chez l'homme et si grave chez la femme;

— du point de vue social, en diminuant à la fois la durée de la période contagieuse et le nombre des stérilités d'origine gonococcique.

II. — Bien que les sulfamides se soient montrés d'une activité indiscutable dans toutes les formes de la blennorrhagie masculine, les succès nous ont paru plus rapides et plus constants dans les blennorrhagies aiguës et récentes.

III. — A l'heure actuelle, avec la majorité des expérimentateurs, nous donnons la préférence au 693 sur les autres composés chimiques utilisés, à cause de son activité plus grande, de son efficacité plus rapide, de sa tolérance meilleure. Avec ce produit, on peut obtenir plus de 90 p. 100 de guérisons en moins de dix jours.

IV. — Le traitement doit être institué le plus vite possible, à toute période de la blennorrhagie, sans avoir besoin d'attendre que la période aiguë s'apaise.

Il est nécessaire de donner d'emblée des doses suffisantes dans les limites de la tolérance, soit 3 à 4 grammes par jour, selon les cas, que l'on entretiendra par des doses décroissantes plusieurs jours après la guérison apparente.

V. — Chez l'homme, les lavages au permanganate de potasse, préconisés par M. Janet, et les injections abortives d'argyrol, préconisées par M. Barbellion, conservent évidemment leur utilité, mais l'association des traitements locaux à la sulfamidothérapie ne reste indispensable que dans quelques cas exceptionnels (10 % des cas), en particulier dans les formes chroniques.

VI. — Les accidents séricux, signalés au début de l'expérimentation, ont pratiquement disparu à l'heure actuelle. Ils ne se rencontrent que dans les cas où des erreurs de posologie ou des abus thérapeutiques ont été commis.

Les incidents eux-mêmes sont beaucoup moins fréquents et peuvent être évités par le repos et un traitement bien conduit. Ils ne nécessitent qu'exceptionnellement l'abandon de la thérapeutique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

G. PETGES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 18 juillet 1939.

Le Recteur de l'Académie,

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil d'Université,

A. FERRADOU.

BIBLIOGRAPHIE

- BALLENGER (E.-G.), ELDER (O.-F.); MAC DONALD (H. P. M.). — Sulfamide et chimiothérapie dans les infections gonococciques. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, n° 109, 23 sept. 1937, p. 1037.
- BARBELLION (P.). — Un nouveau traitement de la blennorragie : le traitement superabortif. *Ann. des mal. vénér.*, n° 6, juin 1938, p. 392.
- BARBELLION (P.) et NICOLAÏDIS (G.). — Action des sulfamides sur l'organisme et notamment sur le sang. *Journ. des prat.*, n° 41, 8 oct. 1938.
- BARBELLION (P.) et TORRÈS-LÉON (F.). — Action des sulfamides sur la spermatogénèse. *Bull. Soc. franç. d'urol.*, 16 mai 1938, p. 155-161.
- Sulfamides et spermatogénèse. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, n° 6, 1938, p. 957.
- BATCHELOR, LEES, MURREL et BRAINE. — « M et B 693 », dans le traitement de la blennorragie. *Brit. Med. Journ.*, n° 4065, 3 déc. 1938, p. 1142.
- BENDA (R.), PALAZZOLI (M.). — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux composés de la sulfamide. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 nov. 1937.
- BLISS (E.-A.) et LONG (P.-H.). — Activation de la solution de Pron-tosil *in vitro* par réduction avec le chlorhydrate de cystéine. *Bull. John Hopkings Hosp.*, févr. 1937.
- BOCAGE (A.) et MOTZ (Ch.). — Soc. de dermat. et syph. Discussion du 4 nov. 1937.
- BORST. — Mort par agranulocytose après traitement par le pron-tosil flavum, 26 juin 1937.

- BOUGET. — Résultats de la chimiothérapie antigonococcique. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.
- BOVET (D.). — Recherches expérimentales dans le domaine de la chimiothérapie des affections bactériennes. *Schw. Med. Woch.*, 67, janv. 1937.
- BOWIE (F. J. T.). — Chimiothérapie de la blennorrhagie. *Brit. Med. Journ.*, 6 août 1938, p. 285.
- BRULÉ, HILLEMANT, VIDE (L.). — Traitement du rhumatisme blennorrhagique par le sulfamide. *Soc. méd. des hôp.*, 10 déc. 1937.
- BRULÉ et HILLEMANT. — Trois cas de rhumatisme gonococcique traité par le 1399. *Presse médicale*, n° 100, 1937.
- BUCY. — Névrite optique toxique résultant du sulfamide. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, 25 sept. 1937, p. 1007.
- CAMBASSÉDÈS. — Chimiothérapie de la blennorrhagie par les dérivés organiques du soufre. Thèse Lyon, 1938.
- CHANIAL (G.). — A propos de la nouvelle chimiothérapie de la blennorrhagie. *Journ. de méd. de Lyon*, n° 19, 5 juin 1938, p. 361.
- COCHET (M.), BALMEY. — Contribution à l'étude du Dagénan dans le traitement de la gonococcie. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.
- COHN et PEIZER. — Etude de l'infection gonococcique expérimentale sur la souris et sa protection par le sulfamide. *Journ. infect. diseases*, n° 36, 1938, p. 77.
- COKKINIS (A. J.). — Traitement de la blennorrhagie par le sulfamide. *Brit. Med. Journ.*, 6 nov. 1937.
- COLAS (J.). — Vingt-cinq cas d'urétrite masculine traités par le 693. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.
- II^e Conférence de la chimiothérapie de la blennorrhagie du 21 mars 1938. *Proph. antivénér.*, mars 1938 et août 1938.
- III^e Conférence de la chimiothérapie de la blennorrhagie du 9 mars 1939. *Proph. antivénér.*, mai 1939.
- Conférence sur la chimiothérapie de la blennorrhagie, par l'Union internationale. *Proph. antivénér.*, janv. 1939, p. 33.

CORDONNIER. — Résultats expérimentaux au sujet des produits organo-soufrés. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, n° 8, déc. 1938, p. 1724.

COUMEL et GOULINE. — Sur 50 cas de blennorragie traités par le 693. *Concours médical*, 18 déc. 1938.

CUILLERET (P.). — A propos du traitement de la blennorragie aiguë par l'a (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, 10 nov. 1938, n° 8, p. 1745.

— A propos du traitement préventif par les sulfamides. *La proph. antivénér.*, n° 5, mai 1939, p. 344.

— A propos des nouveaux produits 146 RP et 4-amino-benzol-sulfonacétamide. *Proph. antivénér.*, n° 5, mai 1939, p. 341.

CUILLERET (P.) et PICHAT. — Pyélonéphrite à gonocoques guérie par le 693. *Soc. franç. de derm. et syph.*, Filiale de Lyon, 16 déc. 1938.

DECOUX (J.). — Essai de traitement de l'urétrite gonococcique aiguë masculine par le paraphényl-amino-sulfonamide injectable à concentration forte. *Bruxelles médical*, n° 13, 29 janv. 1939, p. 429.

DEES (J.-E.) et COLSTON (J. A. C.). — La sulfanilamide dans les infections gonococciques. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, 29 mai 1937, n° 108, p. 1935.

DESTOMBES (P.). — Thérapeutique ambulatoire de la blennorragie par les composés du type sulfanilamide et son retentissement biologique. Thèse Bordeaux, 1938.

DOMAGK (C.). — Contribution à l'étude des affections bactériennes. *Deutsch. Med. Woch.*, 7 févr. 1935.

— Recherche sur l'action chimiothérapique des combinaisons sulfamidées dans les infections bactériennes. *Klin. Woch.*, n° 41, 9 oct. 1937.

DOUKAN (G.). — Etude générale des accidents dus à l'emploi des dérivés sulfamidés dans le traitement de la blennorragie de la femme. *Bulletin médical*, Paris, 2 avril 1938.

DUFILHOL. — Impressions sur le traitement de la blennorragie par le 693. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.

DURAND (G.). — Un an de chimiothérapie. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.

- DUREL (P.). — Aperçu d'ensemble sur les récents antistreptococciques de synthèse. Soc. de méd. de Limoges, 8 janv. 1937.
- Action du 1162 F dans la blennorragie. *Ann. des mal. vénér.*, août 1937. n° 8, p. 53f, et *Presse médicale*, 1938, n° 2, p. 21.
- Chimiothérapie de la blennorragie. *Presse médicale*, n° 99, 1937, et *Prophyl. antivénér.*, mars 1938, p. 401.
- Essais de traitement de la blennorragie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique l' α (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine (693). *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, 16 juin 1938, p. 960.
- Chimiothérapie antigonococcique. Où en sommes-nous ? *Bulletin médical*, 22 oct. 1938, p. 768.
- Traitement de l'urétrite blennorragique masculine (en particulier par le 693) chez les sujets qui ne peuvent recevoir des soins locaux. *Presse médicale*, 26 oct. 1938, p. 1571.
- L' α (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine dans la gonococcie. *Soc. méd. des hôp.*, 28 oct. 1938, p. 1531.
- Recherches sur un nouvel antigonococcique, le 693. *Gaz. méd. du S.-O.*, 1^{er} déc. 1938, t. 45, n° 19, p. 1063.
- Action des récents sulfamides dans la blennorragie masculine. *Prophyl. antivénér.*, n° 5, mai 1938, p. 343.
- Le traitement de la blennorragie depuis l'utilisation des sulfamidés envisagé du point de vue social. *Proph. antivénér.*, n° 5, mai 1938.
- DUREL (P.), HALPERN (B.-N.), DUBOST (P.) et Mlle ALLINNE. — Passage dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines de l' α (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine (693). Soc. de biol., 25 févr. 1939.
- DUREL et Mlle RATNER. — Etudes physiologiques et histologiques de la spermatogénèse chez le cobaye, après administration de p. (acétyl-amino-phényl) sulfone ou 1399 F. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, n° 6, juin 1938, p. 948.
- ENGELHARDT et BIRKENMAYER. — Apparition de paralysies chez des pigeons après emploi de composés sulfamidés et avec travail musculaire associé. *Klin. Woch.*, 1938, n° 38, p. 1325.

- ERSKINE (D.), JOHNSON (A. G.), LLOYD (V. E.). — Le sulfamide dans le traitement des infections gonococciques. *Brit. Med. Journ.*, 18 sept. 1937.
- FAYRÉ (M.), MICHEL (P. J.), CHANIAL (G.) et LUGAND (A.). — Statistique des cas de blennorragie masculine et féminine par les médications sulfamidées (1462 F et 693). Réunion derm. de Lyon, *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avr. 1939.
- FELKE (H.). — Sur le mécanisme d'action de la chimiothérapie antibactérienne dans la blennorragie. *Arch. f. derm. und syph.*, 1938, 178, p. 152.
- La chimiothérapie de la blennorragie avec les composés sulfamidés en particulier avec le Diseptal C (D B 32). *Klin. Woch.*, 1938, 17, p. 13.
- FERNET (P.), DUREL (P.), DUBOST (P.) et PELLERAT (J.). — Sur la pathogénie de la cyanose déterminée par les antibactériens dérivés organiques du soufre. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, 10 nov. 1938, p. 1209 et 1703.
- FERNET (P.), DUREL (P.). — Traitement de la blennorragie de la femme par la chimiothérapie interne. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, mars 1938.
- FERNET (P.), DUREL, RATNER et PELLERAT (J.). — Traitement de la blennorragie chez la femme, par le 693. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, nov. 1938, n° 8, p. 1713.
- FIÈRE (A.). — Application du traitement en clientèle de la blennorragie par les médicaments sulfamidés (1462 F et 693). Réunion derm. de Lyon. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avr. 1939.
- FINDLAY. — Les progrès récents en chimiothérapie. *Churchil. Ltd.*, Londres, 1939.
- FONTAVILLE et TRONCY. — Résultat de la médication sulfamidée dans l'urétrite gonococcique masculine. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avr. 1939.
- FOURNEAU (M.). — L'antisepsie interne des maladies microbiennes par les dérivés du soufre. Quelques notions d'ordre chimique et rappel historique. *Gaz. des hôp.*, 29 avr. 1939, n° 34.

- FOURNEAU (M.) et Mme TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — Action du para-amino-sulfamide sur les moisissures. *Presse médicale*, 18 juill. 1936.
- Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. *C. R. hebd. des séances de l'Acad. des sc.*, n° 23, 7 juin 1937.
- FRANCK. — Un point de vue important à considérer dans la nouvelle thérapeutique antigonococcique. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, n° 49, 3 déc. 1938.
- FRENSBERG. — Polynévrite après emploi de l'Uliron. *Deutsch. Med. Woch.*, 27 mai 1938, n° 22, p. 776.
- FULLER (A. T.). — Le para-amino-benzène-sulfamide est-il l'agent actif de la thérapeutique par le Prontosil ? *The Lancet*, 23 janv. 1937.
- GALLOT (M.). — Traitement de la blennorragie par les sulfamides. *Soc. méd. de Paris*, 2 févr. 1938.
- GARNIER (G.). — Chimiothérapie antigonococcique. Faisons le point. *Gaz. méd. du S.-O.*, 1^{er} déc. 1938, t. 45, n° 49, p. 1077.
- GARWIN. — Hépatite toxique par le sulfamide. *Journ. of. Am. Med. Assoc.*, n° 25, 17 déc. 1938.
- GATÉ (J.), CUILLERET (P.) et BONDET (P.). — Etude des sulfamides basés sur 61 cas. Réunion derm. de Lyon, *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, mars 1938.
- GATÉ (J.), THIERS (H.), CUILLERET (P.) et FUMOUX (H.). — Rhumatisme blennorragique avec iritis. Guérison par le vaccin antigonococcique intraveineux et le Dagénan combiné. *Soc. franç. de derm. et syph., filiale de Lyon*, 16 déc. 1938.
- GATÉ (J.), CUILLERET (P.), PELLERAT et PEISSEL (J.). — Résultats obtenus de juillet 1938 à janvier 1939 dans le traitement de la blennorragie aiguë par le p. (amino-phényl-sulfamido) pyridine. *Bul. Soc. franç. de derm. et syph., filiale de Lyon*, avril 1939.
- GIRARD (R.), DUREL (P.), GALLIX (L.). — Action du para-amino-phényl-sulfamide donné par voie exclusivement buccale, dans la blennorragie masculine et féminine. *Bulletin médical*, n° 40, 2 octobre 1937.

- GIRARD, ARDORINO, JAUBERT. — Cinquante cas de blennorrhagie masculine traités par le 693 sans traitement local. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, filiale de Lyon, avril 1939.
- GLEY (P.). — Action antistreptococcique de certains dérivés sulfurés organiques. *C. R. Acad. des sc.*, n° 204, 21 juin 1937.
- GLEY (P.) et GIRARD (A.). — Sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine. *Presse médicale*, n° 73, 11 sept. 1937, p. 1291.
- GORET (M.-P.), BORDET, MINGUET (P.). — P.-amino-phényl-sulfamide et spermatogénèse. Communication à la Soc. de biol., nov 1938.
- GOUVERNEUR (R.), JAUBERT (A.) et MOTZ (Ch.). — Etat actuel de la blennorrhagie par les sulfamides. *Gaz. des hôp.*, n° 34, 29 avril 1939.
- GROLLET (L.). — Essais de traitement de la blennorrhagie par le 693: *Journ. des prat.*, 5 nov. 1938, p. 1765.
- GRÜTZ (O.). — Nouvelle base du traitement de la blennorrhagie. *Münch. Med. Woch.*, n° 31, 30 juill. 1938, p. 1201.
- GUÉRIN, SERVANTIE, DESTOMBES. — Traitement de la blennorrhagie par les sulfamides. *Proph. antivénér.*, mars 1938, p. 82.
- GUNTHER. — L'Uliron dans le traitement de la blennorrhagie. *Mediz. Klinik*, n° 47, 25 nov. 1938.
- HALPERN et MAYER. — Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococciques. *Presse médicale*, n° 40, 19 mai 1937.
- HARTUNG. — L'Uliron et le traitement local de la blennorrhagie. *Münch. Med. Woch.*, n° 49, 9 déc. 1938, p. 1899.
- HARVIER et PERRAULT. — Polynévrite par les sulfamides. *Paris médical*, 11 déc. 1937.
- HEITZ-BOYER, NITTI et TRÉFOUEL. — Note préliminaire sur l'action du 1399 dans la blennorrhagie. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, n° 8, nov. 1937, p. 1899.
- Une nouvelle médication contre la blennorrhagie : le 1399 F. *Bull. Soc. franç. d'uro.*, 15 nov. 1937, p. 250.

HERROLD (R. D.). — Traitement de la blennorrhagie et des autres infections de l'appareil urinaire par le sulfamide. *Urol. et Cut. Rev.*, n° 41, juill. 1937, p. 468.

HERROLD et PALMER. — Influence des sulfamides sur les infections gonococciques. *Am. Journ. of Syph.*, nov. 1938, n° 22, p. 705.

JAMBON (A.) et LACASSAGNE (J.). — Traitement de la blennorrhagie masculine par le Dagenan. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.

JANET (J.). — Les sulfamides, leurs indications, leurs dangers. *Journ. de méd. et de chir. prat.*, 10 déc. 1938.

— Avenir du traitement de la blennorrhagie masculine. *Proph. antivénér.*, mai 1939, n° 5, p. 333.

JAUBERT (A.) et MOTZ (Ch.). — Action inhibitrice sur la spermatogénèse des dérivés sulfamidés. *Bull. Soc. franç. d'uro.*, avril 1938.

— Etat actuel des dérivés sulfamidés dans le traitement de la blennorrhagie masculine. *Rev. méd. franç.*, nov. 1938.

JAUSION et VANCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la gonococcie. *Presse médicale*, 13 févr. 1926.

JAUSION et DIOT. — Acridinothérapie dans les infections gonococciques. *Presse médicale*, 23 juin 1926.

JAUSION, PECKER et LENÈGRE. — Une nouvelle formule de chimiothérapie antigonococcique : le mélange gonocrine, bleu de méthylène et pyridine. *Bull. de la Soc. derm. et syph.*, n° 4, avril 1928.

JAUSION (H.). — Injections intraveineuses et intramusculaires de soluseptazine. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, n° 8, nov. 1937, p. 1891.

JAUSION (H.), GIRARD (R.), PECKER (A.), KOUCHNER (G.). — Polychimiothérapie dans les états gonococciques. *Gaz. méd. de France*, n° 19, 1^{er} déc. 1937.

— Le bilan et les espoirs de treize ans de chimiothérapie du gonocoque. *Proph. antivénér.*, août 1938, n° 8, p. 461.

JEAN (L.). — Thèse de médecine de Paris, nov. 1938.

- JOBST. — La valeur des préparations sulfamido-benzoliques dans le traitement de la blennorrhagie. *Orvosi Hetilap.*, n° 48, 26 nov. 1938.
- LACASSAGNE (J.) et Mme MASSIA (C.). — Sulfamides et spermatogénèse. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, Filiale de Lyon, n° 5, mai 1938.
- LAVENANT. — Des avantages et des inconvénients des para-amino-benzène-sulfamides. *Soc. méd. Paris*, 2 février 1938.
- LE BALC'H (Y.-M.). — L'action des sulfamides sur la spermatogénèse est-elle réelle ? *L'esprit médical*, 10 févr. 1939.
- LEBEUF. — Le traitement de la blennorrhagie par les médications sulfamidées. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, avril 1939.
- LÉPINAY. — Situation de la thérapeutique antigonococcique par les sulfamidés. *Maroc médical*, déc. 1938, p. 509.
- LEREBoulLET (J.). — Anémie au cours du traitement par la sulfanilamide. *Paris médical*, 8 avril 1939.
- LEVATIDI (C.), GIRARD et VAISMAN (A.). — La toxi-infection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapique. *Presse médicale*, n° 78, 29 sept. 1937, et *Soc. de derm. et syph.*, 5 nov. 1937, p. 1887.
- LEVATIDI (C.). — La chimiothérapie des infections microbiennes. Son mécanisme d'action. *Schweiz. Zeitschr. f. Bakt.*, 1938, n° 1, p. 365.
- Traitement de la blennorrhagie par les composés benzéniques. *C. R. Soc. de biol.*, 1938, n° 127, p. 1428.
- Dérivés benzéniques sulfurés et spermatogénèse. Etude expérimentale. *C. R. Soc. de biol.*, 1938, n° 128, p. 463.
- La chimiothérapie de la blennorrhagie. *Rev. franç. de derm. et syph.*, n° 14, mars 1938, p. 99, et *Proph. antivénér.*, n° 5, mai 1939, p. 215.
- LEVATIDI (C.) et VAISMAN (A.). — Action anti-endotoxique de certains dérivés sulfurés à fonctions sulfamide, sulfone ou sulfoxyde. *C. R. Soc. de biol.*, 1938, n° 128, p. 873.
- LEVENT (R.). — Les accidents du traitement sulfamidé. *Gaz. des hôp.*, n° 34, 29 mai 1939.

- LILIENTHAL. — Traitement de la blennorragie de l'homme et de la femme par la chimiothérapie (Ulirone et Diseptal B).
- LINSER. — Traitement de la blennorragie par le Prontosil. *Med. Klin.*, n° 33, 1936.
- LLYOD (V. E.), ERSKINE (D.) et JOHNSON (A. G.). — Chimiothérapie des pneumococcies et autres infections. Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938, p. 1305.
- LOCKWOOD, COBURN et STOKINGER. — Etude sur le mécanisme d'action de la sulfanilamide. *Journ. of Am. Méd. Assoc.*, n° 25, 17 déc. 1938.
- MARSHALL, EMERSON, CUTTING. — P-amino-benzène-sulfamide : absorption et élimination. Méthode de détermination dans le sang et dans l'urine. *Journ. of Am. Méd. Assoc.*, 20 mars 1937, n° 108, p. 263.
- MARSHALL. — Toxicité des sulfamides. *Journ. of Am. Méd. Assoc.*, n° 110, 22 janv. 1938, p. 252.
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Les accidents du traitement sulfamidé. *Ann. méd. chir.*, mars 1938, t. III, n° 3.
- MARX, DUFFINBACK et MILLARAS. — Essais de chimiothérapie des conjonctivites gonococciques. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, déc. 1938, n° 9, p. 1931.
- MATRAS. — Traitement moderne de la blennorragie. *Wiener Klin. Woch.*, n° 51, 23 déc. 1938.
- MAYER (R.-L.). — Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de l'amino-benzène-sulfamide et de ses dérivés. *Bull. de l'Acad. de méd.*, n° 24, séance du 23 juin 1937, et *Biol. méd.*, suppl., 1937.
- MERGELSBERG et GRUMER. — Un cas de mort avec l'Ulirone. *Derm. Woch.*, 9 juill. 1938, t. 107, n° 28, p. 840.
- MICHIC (A. M.) et WEBSTER (M. H.). — Ophtalmie gonococcique traitée par le 2 (p-amino-benzène-sulfamido) pyridine. *Lancet*, 13 août 1938, p. 373.
- MILIAN (M.). — Discussion à la réunion de la Soc. franç. de derm. et syph. du 4 nov. 1937.

- Rapport sur la chimiothérapie de la blennorragie à la Conférence du 21 mars 1938 (*Proph. antivénér.*, août 1938) et à la Conférence du 9 mars 1939 (*Proph. antivénér.*, mai 1939).
- MORTON, WHITBY. — Le sulfamide dans les infections blennorragiques. *Brit. Med. Journ.*, 30 oct. 1937.
- MOUNEYRAT (A.). — Les sulfamides pures sont exemptes de danger. *Proph. antivénér.*, mai 1939, n° 5, p. 349.
- NICOLAÏDIS (Y.). — Action des sulfamides sur le sang. Thèse Paris, juill. 1938.
- NICOLAS (J.). — Quatre cas de blennorragie traités par le 1162 F. *Soc. franç. de derm. et syph.*, Filiale de Lyon, 18 févr. 1938.
- NICOLAS (J.) et ROUSSET. — A propos du traitement de la blennorragie par la sulfanilamide. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, n° 5, mai 1938.
- O'HAULON (O. J.). — La sulfanilamide dans les injections blennorragiques. *Brit. Med. Journ.*, 30 oct. 1937.
- ORNSTEEN et FURST. — Névrite périphérique par le sulfamide. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, n° 23, 3 déc. 1938.
- ORR (H.). — Le sulfamide dans le traitement de la blennorragie. *The Can. Med. Assoc.*, vol. 37, n° 4, oct. 1937.
- PALAZZOLI et BOVET (D.). — *Ann. médico-chir.*, mars 1938, t. III, p. 90.
- Action de la di-para-acetylamino-phényl-sulfone dans les urétrites gonococciques aiguës et chroniques. *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, 4 nov. 1937.
- Recherches expérimentales concernant l'action du 1162 F sur la spermatogénèse du lapin. *C. R. Soc. de biol.*, 21 mai 1938, n° 128, p. 261.
- PALAZZOLI. — Action à doses réduites du 1162 et du 1399 dans le traitement mixte de la blennorragie. *Bull. Soc. franç. d'urol.*, 16 mai 1938, p. 161.
- PAUTRIER (L. M.) et LAUGIER (P.). — La chimiothérapie de la blennorragie masculine. *Proph. antivénér.*, mars 1938 et mai 1939. p. 249.

- Premiers résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie par les nouveaux corps chimiques. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, Filiale de Strasbourg, mai 1938, n° 45, p. 663.
- PAUTRIER, WORINGER, BOY et LAUGIER. — A propos de l'action des produits organo-soufrés sur la spermatogénèse. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, juin 1938, n° 6, p. 953.
- PECKER (A.). — Discussion Soc. de dermat. et syph., 4 nov. 1937.
- PÉRIN (L.) et GUÉROULT (A.). — Sulfamido-résistance à l'ingestion répétée de dérivés sulfamidés à petites doses. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, avril 1939, p. 669.
- PETGES (G.), DEPRECCQ (M.) et RINGENBACH (G.). — Résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie par les dérivés sulfamidés. *Soc. anatomo-clin. de Bordeaux*, 16 mai 1938, et *Proph. antivénér.*, mars 1938, p. 87.
- PETGES (G.), DEPRECCQ (M.) et CUZACQ. — Résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie masculine par le p. (amino-phényl-sulfamido) pyridine (693). *Journ. de méd. de Bordeaux et du S.-O.* 15-22 avril 1939, et *Proph. antivénér.*, mai 1939, p. 270.
- PINARD (M.). — Traitement simultané de la blennorrhagie et de la syphilis. *Proph. antivénér.*, mai 1938, n° 5, p. 337.
- PINARD (M.), CHICHE et LÉVY (F. M.). — Chimiothérapie de la blennorrhagie masculine. *Proph. antivénér.*, mai 1939, n° 5, p. 249.
- Rapport du Conseil de pharmacie et de chimie* : Le sulfamide et les composés apparentés. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, vol. 108, n° 22, 29 mai 1937, et vol. 109, n° 3, 31 juill. 1937.
- RAVINA (A.). — Indications et accidents du p.-amino-phényl-sulfamide. *Presse médicale*, n° 18, 2 mars 1938.
- Réunion dermatologique de Lyon*. Traitement de la blennorrhagie par les médications sulfamidées. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, avril 1939.
- REUTER (F. A.). — L'utilisation du sulfamide dans le traitement de la blennorrhagie. *Med. ann. of the District of Columbia.*, vol. 6. n° 5, mai 1937, p. 117.

- Observation sur la sulfamide en urologie. *Am. Journ. Surg.*, 42, nov. 1938, p. 368.
- ROGERS. — Réaction d'hypersensibilité à la sulfamide. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, n° 25, 17 déc. 1938.
- ROJAS. — Un cas de polynévrite produit par l'Uliron. *Actas Derm. Sif.*, 30 janv. 1939, p. 221.
- ROPER (R.). — Le sulfamide dans le traitement de la blennorragie. *Lancet*, 13 nov. 1937.
- ROUZEAUD (R.). — Traitement de la blennorragie et d'infections urinaires par les sulfamides et les sulfones. Thèse Paris, 1938.
- RUSSEL-HEROLD (D.). — Traitement des infections de l'appareil urinaire par le sulfamide. *The Proceed. of the Inst. of Med. of Chicago*, vol. II, n° 15, 15 juin 1937, et *The urol. et cutan. Review*, Chicago, juill. 1937.
- SABY (J.) et DUVAL (M.). — Statistique concernant 72 cas de blennorragie masculine traités par le 693. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, avril 1939.
- SCHACHTER. — Les polynévrites sulfamidiques. *Gaz. des hôp.*, n° 100, 14 déc. 1938.
- SCHREUS. — Chimiothérapie de la gonococcie. *Dermat. Zeitschr.*, déc. 1937, n° 76, p. 254.
- SCHREUS, HÜLLSTRUNG et NORDMEYER. — Etude sur l'absorption et l'élimination de l'Uliron. *Klin. Woch.*, avril 1938, n° 17, p. 590.
- SCHUBERT. — Sur la chimiothérapie de la gonococcie avec l'Uliron et le Diseptal B. *Dermat. Woch.*, 4 déc. 1938, 2 juill., n° 105, p. 1549.
- SÉZARY. — Discussion Soc. de dermat. et syph., 4 nov. 1937.
- TANT (E.). — Le traitement de la blennorragie par le 1162. *Bruxelles médical*, 3 oct. 1937, n° 49, et *Rev. de thérap.*, n° 12, oct. 1937.
- TIETZE. — Paralysie périphérique avec l'Uliron. *Münch. Med. Woch.*, 4 mars 1938, n° 85, p. 332.
- TIFFENEAU. — Sulfamidothérapie. Posologie et conduite du traitement chez l'adulte. *Gaz. des hôp.*, n° 34, 29 avril 1939.

- TOURAINE (A.), DUREL (P.) et BAUDOIN. — Agranulocytose après emploi de sulfamide. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, n° 9, déc. 1937, p. 2072.
- TRÉFOUEL. — La chimiothérapie. *Ann. Inst. Pasteur*, avril 1938.
- TRÉFOUEL (J. et Mme), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Activité du para-amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *Soc. de biol.*, 23 nov. 1935, n° 120, p. 756.
- TZANCK, ARNOUS et PAILLAS. — Agranulocytose mortelle après administration de 693 à doses modérées. *Paris médical*, 15 avril 1939.
- VERNES (A.), PALAZZOLI (M.) et GIARD (R.). — La chimie aurait-elle partie gagnée contre le gonocoque ? *Arch. Inst. proph.*, juill.-sept. 1938, p. 171.
- VERRICIE. — Anurie au cours d'un traitement mixte, sulfamide et mercure. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, avril 1939.
- WHITBY. — Chimiothérapie des infections bactériennes. *The Lancet*, 12 nov. 1938, t. I, p. 1210.
- WIGTON et JOHNSTON. — Névrites périphériques après sulfanilyl-sulfanilamide (disulfamide). Quatre cas rapportés. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 29 oct. 1938, n° 111, p. 1641.
- YOUNG (C. J.). — Agranulocytose après sulfamide. *Brit. Med. Journ.*, 17 juill. 1937.

